

明 細 書

ピリジルテトラヒドロピリジン類およびピリジルピペリジン類とそれらの製造方法

5 技術分野

本発明は、医薬品、農薬、触媒配位子、コンビナトリアルケミストリー、有機エレクトロルミネッセンス素子、電荷移動体、電子写真感光体、染料等の分野において重要な中間体となるピリジルテトラヒドロピリジン誘導体およびピリジルピペリジン誘導体とそれらの製造方法に関する。

10

背景技術

- ピリジルテトラヒドロピリジン誘導体およびピリジルピペリジン誘導体は医薬品、農薬、触媒配位子、コンビナトリアルケミストリー、有機エレクトロルミネッセンス素子、電荷移動体、電子写真感光体、染料等の分野において有用であり、特に
- 15 医薬品分野では種々開発されている。例えば、ピリジルテトラヒドロピリジン誘導体に関しては、 α_{1A} 受容体拮抗剤(特許文献1、特許文献2参照;文献については後述)、5-HT_{1A} 受容体拮抗剤(特許文献3参照)、テトラベナジン拮抗剤(非特許文献1参照)、TNP阻害活性剤(特許文献4参照)、ニューロ退行性
- 20 誘導体に関しては、ニューロペプチドYまたはY5拮抗剤(特許文献6、特許文献7参照)、コルチコトロピン放出因子阻害剤(特許文献8参照)、 α_{1A} アドレノレセプター拮抗剤(特許文献9参照)、メタロプロテアーゼ阻害剤(特許文献10、特許文献11参照)等が開示されている。

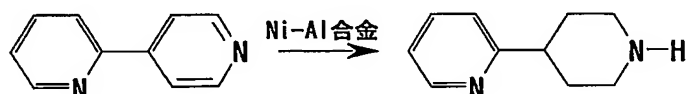
- 一方、ピペリジン類から直接ピリジルテトラヒドロピリジン誘導体またはピリジ
- 25 ルピペリジン誘導体へ還元する方法はこれまで開発されておらず、多段階での合成が必要であった。

テトラヒドロピリジン誘導体を製造する方法としては、例えばピペリジノールの脱水反応による合成法が開示されている(特許文献12参照)。しかし、この方法で用いられる原料のピペリジノール類縁体は、一般的に入手するのが困難であり、工業的な規模での生産には問題がある。

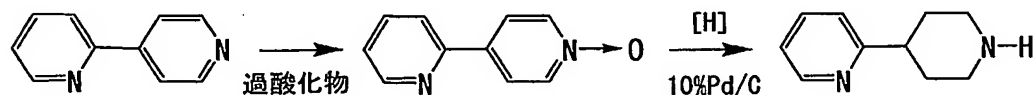


また別法として、ハロゲン化ピリジンを用いテトラヒドロピリジン誘導体を求核置換することにより合成出来ることが知られている(特許文献13参照)。しかし、トリブチルスタンナン等の毒性の強い物質を用いるか、あるいは有機リチウム化合物もしくはグリニャール化合物等の反応性の高い原料が必要であり、工業的な規模の生産には問題がある。

また、ビピリジン類から直接ピリジルピペリジン類を製造する方法としては、ニッケルアルミニウム合金を用いて行う方法が知られている(非特許文献2参照)。しかし、反応時間が385時間と長く、工業化するには問題がある。



ところで、ビピリジン類の片方の芳香環のみを選択的に還元して、ビピリジン類からピリジルピペリジン類を生産する方法は幾つか知られている。例えば、ビピリジン誘導体を過安息香酸で酸化しN-オキシド体へ誘導後、還元触媒に10%パラジウムカーボンを用い水素化反応を行うものである。しかし、この製造において、過安息香酸などの過酸化物を使用する必要があり、反応スケールを大きくすることは難しい(非特許文献3参照)。



特許文献1: 国際公開第99/07695号

特許文献2: 米国特許第6,159,990号

- 特許文献3: 国際公開第99/03847号
特許文献4: 国際公開第01/29026号
特許文献5: 国際公開第02/42305号
特許文献6: 国際公開第01/85714号
5 特許文献7: 国際公開第99/48888号
特許文献8: 米国特許第6, 107, 301号
特許文献9: 米国特許第6, 316, 437号
特許文献10: 国際公開第01/62742号
特許文献11: 国際公開第02/74767号
10 特許文献12: 特表2003-512370号
特許文献13: 特表平11-506118号
非特許文献1: ウォルフレッド・エス・サアリ(Walfred S. Saari)著 “ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(The Journal of Medicinal Chemistry)”, (アメリカ)、アメリカ化学協会(The American Chemical Society)、1984年、p. 1182-1185
15 非特許文献2: ジョージ・ルン(George Lunn)著 “ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(The Journal of Organic Chemistry)”, (アメリカ)、アメリカ化学協会(The American Chemical Society)、1992年、p. 6317-6320
20 非特許文献3: ジャン・クリストフ・プラーケVENT(Jean-Christophe Plaquevent)、イルハム・シクー(Ilhame Chichaoui)著、“ブレティン・デュ・ラ・ソシエテ・キミク・デュ・フランス(Bulletin de la Societe Chimique de France)” (フランス)、フランス化学会(Societe Chimique de France)、1996年、p. 369-380
25

発明の開示

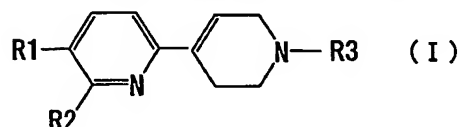
本発明の目的は医薬品、農薬、触媒配位子、コンビナートリアルケミストリー、有機エレクトロルミネッセンス素子、電荷移動体、電子写真感光体、染料等の分野において有用なピリジルテトラヒドロピリジン誘導体およびピリジルペリジン

5 ン誘導体とそれらの製造方法を提供することにある。

本発明者らは上記目的を達成すべく鋭意研究を重ねた結果、医薬品や農薬、触媒配位子、コンビナートリアルケミストリー、電子写真感光体、染料等の中間体として有用なピリジルテトラヒドロピリジン誘導体およびピリジルペリジン誘導体とそれらの製造方法を開発することに成功し、本発明を完成するに至った。

10 すなわち；

(1) 下記一般式(I)で表される化合物およびその塩。



式(I)中、

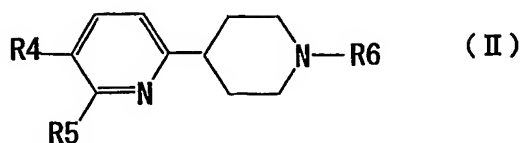
R1はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アルコキシ基、
 15 アリールオキシ基、ホルミル基、カルボキシ基、カルボニル基、オキシカルボニル基、スルホニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、チオール基、アルキルチオ基、アリールチオ基、チオカルボニル基、ウレイド基、アミノ基、カルボニルアミノ基、スルホニルアミノ基、シアノ基、ヘテロ環残基、フッ素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表わす。

20 R2は水素原子、またはアルキル基を表す。

R1とR2とで連結して環構造を形成してもよい。

R3は水素原子、アルキル基、ホルミル基、カルボキシ基、カルボニル基、オキシカルボニル基、スルホニル基、カルバモイル基、スルファモイル基を表す。

(2) 下記一般式(II)で表される化合物およびその塩。



式(II)中、

- R4はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アルコキシ基、
 5 アリールオキシ基、ホルミル基、カルボキシ基、カルボニル基、オキシカルボニル基、スルホニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、チオール基、アルキルチオ基、アリールチオ基、チオカルボニル基、ウレイド基、アミノ基、カルボニルアミノ基、スルホニルアミノ基、シアノ基、ヘテロ環残基、フッ素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表わす。

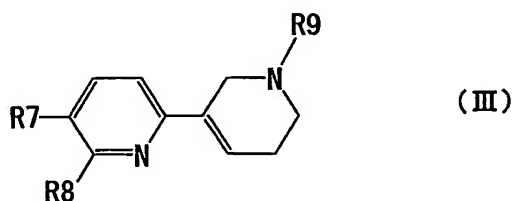
- 10 R5は水素原子、またはアルキル基を表す。

R4とR5とで連結して環構造を形成してもよい。

R6は水素原子、アルキル基、ホルミル基、カルボキシ基、カルボニル基、オキシカルボニル基、スルホニル基、カルバモイル基、スルファモイル基を表わす。
 但し、R4とR5とで連結してベンゼン環を形成する場合、R6はメチル基を表わ

- 15 さない。

(3) 下記一般式(III)で表される化合物およびその塩。



式(III)中、

- R7はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アルコキシ基、
 20 アリールオキシ基、ホルミル基、カルボキシ基、カルボニル基、オキシカルボニル基、スルホニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、チオール基、アルキ

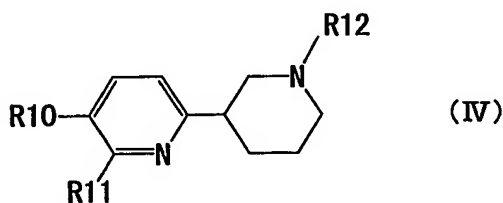
ルチオ基、アリールチオ基、チオカルボニル基、ウレイド基、アミノ基、カルボニルアミノ基、スルホニルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、ヘテロ環残基を表わす。

R8は水素原子、またはアルキル基を表す。

- 5 R7とR8とで連結して環構造を形成してもよい。

R9は水素原子、アルキル基、ホルミル基、カルボキシ基、カルボニル基、オキシカルボニル基、スルホニル基、カルバモイル基、スルファモイル基を表す。但し、R7が塩素原子且つR8が水素原子の場合、R9はスルホニル基を表さない。

- 10 (4) 下記一般式(IV)で表される化合物およびその塩。



式(IV)中、

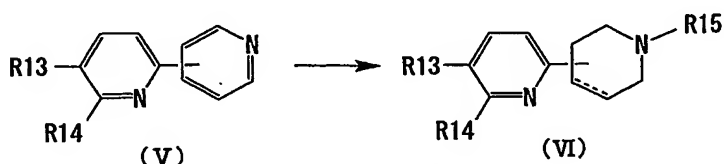
- R10はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、ホルミル基、カルボキシ基、カルボニル基、オキシカルボニル基、スルホニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、チオール基、アルキルチオ基、アリールチオ基、チオカルボニル基、ウレイド基、アミノ基、カルボニルアミノ基、スルホニルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヘテロ環残基、またはハロゲン原子を表わす。
- 15

R11は水素原子、またはアルキル基を表す。

- 20 R10とR11とで連結して環構造を形成してもよい。

R12は水素原子、アルキル基、ホルミル基、カルボキシ基、カルボニル基、オキシカルボニル基、スルホニル基、カルバモイル基、スルファモイル基を表す。

(5) 下記一般式(V)で表されるピリジン誘導体とハロゲン化ベンジル類またはベンジルオキシカルボニルハライド類とを反応し、その反応物をパラジウム触媒類、白金触媒類、ルテニウム触媒類、またはロジウム触媒類を用いて還元することによる下記一般式(VI)で表される化合物の製造方法。



5

----- は単結合または二重結合を表わす。

式(V)・(VI)中、

R13およびR14は各々独立して、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、ホルミル基、カルボニル基、カルボキシ基、オキシカルボニル基、スルホニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、チオール基、アルキルチオ基、アリールチオ基、チオカルボニル基、ウレイド基、アミノ基、カルボニルアミノ基、スルホニルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、ヘテロ環残基を表わす。

R13とR14とで連結して環構造を形成してもよい。

R15は水素原子、ベンジル基またはベンジルオキシカルボニル基を表す。
 15 によって達成される。

本発明により、医薬品や農薬、電子写真感光体、染料等の中間体として有用なピリジンテトラヒドロピリジン誘導体およびピリジンピペリジン誘導体とそれらの製造方法を提供することが可能となった。

20 発明を実施するための最良の形態

以下に本発明について更に詳しく説明する。

本発明の一般式(I)～(VI)で表される化合物において、R1～R14が表わすアルキル基とは具体的には、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘ

キシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、イコシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシルなどの直鎖、

5 分岐または環状の炭素数1～20のアルキル基を表わす。

R1、R4、R7、R10、R13およびR14が表わすアルケニル基とは、ビニル、アリル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル、ヘキサデセニル、ヘプタデセニル、オクタデセニル、ノナデ
10 セニル、イコセニル、ヘキサジエニル、ドデカトリエニル等の直鎖、分岐、または環状の炭素数2～20のアルケニル基を表わす。

R1、R4、R7、R10、R13およびR14が表わすアルキニル基とは、エチニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、シクロオクチニル、シクロノニニル、シクロデシニル等の直鎖、分岐または環状の炭素
15 数2～20のアルキニル基を表わす。

R1、R4、R7、R10、R13およびR14が表わすアリール基とは、フェニル、ナフチル等の炭素数6～10員の単環式または二環式アリール基を表わす。

R1、R4、R7、R10、R13およびR14が表わすアルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオ
20 キシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシ、ドデシルオキシ、オクタデシルオキシ等の炭素数1～20のアルコキシ基を表わす。

R1、R4、R7、R10、R13およびR14が表わすアリールオキシ基とは、フェノキシ、ナフチルオキシ等を表わす。

R1、R3、R4、R6、R7、R9、R10、R12、R13およびR14が表わすカルボ
25 ニル基とは、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ラウロイル、ミリストイル、ベンゾイル、ナフトイル等を表わす。

R1、R3、R4、R6、R7、R9、R10、R12、R13およびR14が表わすオキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、n-デシルオキシカルボニル、n-ヘキサデシルオキシカルボニル、フェノキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル等を表わす。

5 R1、R3、R4、R6、R7、R9、R10、R12、R13およびR14が表わすスルホニル基とは、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル、オクチルスルホニル、ドデシルスルホニル、ヘキサデシルスルホニル、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等を表わす。

10 R1、R3、R4、R6、R7、R9、R10、R12、R13およびR14が表わすカルバモイル基とは、カルバモイル；N-メチルカルバモイル、N-(tert-ブチル)カルバモイル、N-ドデシルカルバモイル、N-オクタデシルカルバモイル、N-フェニルカルバモイル等のモノ置換カルバモイル基；N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジヘキシルカルバモイル、N, N-ジドデシルカルバモイル、N, N-ジフェニルカルバモイル等のジ置換カルバモイル基を表わす。

R1、R3、R4、R6、R7、R9、R10、R12、R13およびR14が表わすスルファモイル基とは、スルファモイル；N-エチルスルファモイル、N-(iso-ヘキシル)スルファモイル、N-エチルスルファモイル、N-デシルスルファモイル、N-ヘキサデシルスルファモイル、N-フェニルスルファモイル等のモノ置換スルファモイル基；N, N-ジメチルスルファモイル、N, N-ジブトキシスルファモイル、N, N-ジオクチルスルファモイル、N, N-テトラデシルスルファモイル、N, N-ジフェニルスルファモイル等のジ置換スルファモイル基を表わす。

25 R1、R4、R7、R10、R13およびR14が表わすアルキルチオ基とは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、プチルチオ、オクチルチオ、ノニルチオ、デシルチオ、ドデシルチオ、ヘキサデシルチオ等の炭素数1～20のアルキルチオ基を表わす。R1、R4、R7、R10、

R13およびR14が表わすアリールチオ基とは、フェニルチオ、ナフチルチオ等を表わす。

R1、R4、R7、R10、R13およびR14が表わすチオカルボニル基とは、メチルチオカルボニル、エチルチオカルボニル、ブチルチオカルボニル、オクチルチ
5 オカルボニル、デシルチオカルボニル、テトラデシルチオカルボニル、オクタデシルチオカルボニル、フェニルチオカルボニル、ナフチルチオカルボニル等を表わす。

R1、R4、R7、R10、R13およびR14が表わすウレイド基とは、ウレイド、N-メチルウレイド、N-(tert-ブチル)ウレイド、N-オクチルウレイド、N-ヘキサ
10 サデシルウレイド、N-フェニルウレイド、N, N-ジエチルウレイド、N, N-ジプロピルウレイド、N, N-ジヘキシルウレイド、N, N-ジデシルウレイド、N, N-ジオクタデシルウレイド、N, N-ジフェニルウレイド等を表わす。

R1、R4、R7、R10、R13およびR14が表わすアミノ基とは、アミノ; N-メチルアミノ、N-ブチルアミノ、N-ヘキシルアミノ、N-デシルアミノ、N-テトラ
15 シルアミノ、N-オクタデシルアミノ、N-フェニルアミノ、N-ナフチルアミノ等のモノ置換アミノ基; N, N-ジエチルアミノ、N, N-ジヘプチルアミノ、N, N-ジオクチルアミノ、N, N-ドデシルアミノ、N, N-オクタデシルアミノ、N, N-ジフェニルアミノ等のジ置換アミノ基を表わす。

R1、R4、R7、R10、R13およびR14が表わすカルボニルアミノ基とは、アセチルアミノ、エチルカルボニルアミノ、tert-ブチルカルボニルアミノ、n-オク
20 チルカルボニルアミノ、n-ヘキサデシルカルボニルアミノ、ベンゾイルアミノ、ナフトイルアミノ、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、n-オクチルオキシカルボニルアミノ、n-ヘキサデシルオキシカルボニルアミノ等を表わす。

25 R7、R10、R13およびR14が表わすハロゲン原子とは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、フッ素原子等を表わす。

- R1、R4、R7、R10、R13およびR14が表わすヘテロ環残基とは、5～10員の単環式または二環式の窒素、酸素および硫黄から選択される1～4個の原子を含有するヘテロ環基を表わし、例えば、チオフエン、フラン、ピラン、ピリジン、ピロール、ピラジン、アゼピン、アゾシン、アゾニン、アゼシン、オキサゾール、チアゾール、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン、トリアゾール、テトラゾール、イミダゾール、ピラゾール、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、キノリン、イソキノリン、インドール、イソインドール、キノキサリン、フタラジン、キノリジン、キナゾリン、キノキサリン、ナフチリジン、クロメン、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン等を表わす。
- 5 R1～R14におけるこれらの置換基は更に置換基を有していてもよく、特に限定されない。置換基として例えばアルキル、アルケニル、フェニル、ヒドロキシ、アルコキシ、フェノキシ、アミノ、アルキルチオ、フェニルチオ、ハロゲン原子、ヘテロ環残基等が挙げられるが、必ずしもこれに限定されない。また、これらの置換基は更に置換基を有していてもよく、例えばアルキル、フェニル、アミノ、ハロ
- 10 ゲン原子等が挙げられる。
- また、R1とR2、R4とR5、R7とR8、R10とR11、R13とR14とで環構造を形成してもよい。かかる環としては、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロオクテンなどの部分飽和環；ベンゼン、ナフタレンなどの芳香環；ピロール、ジヒドロピロール、ピリジン、ピラン、ジヒドロピラン等のヘテロ環が挙げられる。これら
- 20 の環は更に置換基を有していてもよく、特に限定されない。
- 本発明の化合物において、R1およびR4は好ましくは炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～10のアリール基、置換または無置換のアミノ基、臭素原子、ヨウ素原子であり、より好ましくは無置換のアミノ基、臭素原子である。
- R2、R5、R8、およびR11は好ましくは水素原子または炭素数1～12のアル
- 25 キル基であり、より好ましくは水素原子、メチル基、エチル基である。
- R3は好ましくは水素原子、炭素数1～12のアルキル基、オキシカルボニル

基であり、より好ましくは水素原子、メチル基、エチル基、アルコキシカルボニル基であり、特に好ましくは水素原子、メチル基、エチル基である。

R6、R9およびR12は好ましくは水素原子、炭素数1～12のアルキル基、オキシカルボニル基であり、より好ましくは水素原子、メチル基、エチル基、アルコキシカルボニル基であり、特に好ましくは水素原子、アリール置換メチル基、アリール置換アルコキシカルボニル基である。但し、R4とR5とで連結してベンゼン環を形成する場合、R6はメチル基を表わさない。また、R7が塩素原子且つR8が水素原子の場合、R9はスルホニル基を表わさない。

R7、R10、R13およびR14は好ましくは炭素数1～12のアルキル基、炭素数6～10のアリール基、置換または無置換のアミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子であり、より好ましくは無置換のアミノ基、ニトロ基、臭素原子である。

本発明の化合物は、公知の方法で塩に変換される。

ここで塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、アミン塩、酸付加塩などが挙げられる。具体的には、カリウム、ナトリウム等のアルカリ金属塩；カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩；テトラメチルアンモニウム等のアンモニウム塩；トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-L-グルタミン等の有機アミン塩が挙げられる。

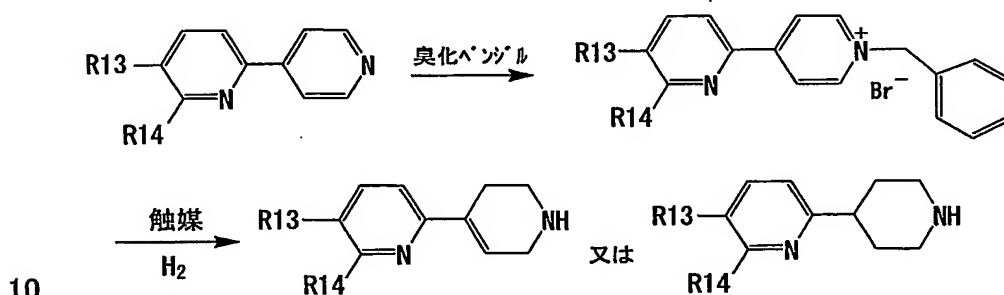
適当な酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等の無機酸塩；酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。

次に、本発明の合成方法について詳しく説明する。

本発明の合成方法は出発物質の前記一般式(V)で表わされるピリジルピリジ

ン誘導体(以下、ビピリジン誘導体と略記する)を適当な溶媒下、ハロゲン化ベンジル類またはベンジルオキシカルボニルハライド類と反応させ、次いで得られた中間体をパラジウム触媒類、白金触媒類、ルテニウム触媒類またはロジウム触媒類の少なくとも1つを用いて水素を添加し、目的物の一般式(VI)で表わされるピリジルテトラヒドロピリジン類またはピリジルピペリジン類(以下、各々ピリ

5 ジルテトラヒドロピリジン類、ピリジルピペリジン類と各々略記する)に導くものである。以下にその反応式の一例として、出発物質に2, 4'-ジピリジン誘導体を用い臭化ベンジルと反応させた例を示すが、本発明はこれに限定されるものではない。



出発物質のビピリジン誘導体は、種々市販されているものを利用することができる。また、公知の方法、例えば、特開2000-355580号、特開2001-261646号、特開2001-261647号等に記載の方法により合成することが可能である。

15 本発明で用いられるハロゲン化ベンジル類としては、具体的にはベンジルクロライド、ベンジルブロミド、ベンジLOYーゾド等が挙げられる。またベンジルオキシカルボニルハライド類としては、ベンジルオキシカルボニルクロライド、ベン

20 ジルオキシカルボニルブロミド、ベンジルオキシカルボニLOYーゾド等が挙げられる。好ましくはベンジルクロライド、ベンジルブロミド、ベンジルオキシカルボニルクロライドであり、より好ましくはベンジルブロミドである。ハロゲン化ベンジル類の使用量はビピリジン誘導体1molに対し、好ましくは0.5~2.0倍molであり、より好ましくは0.9~1.2倍molである。ベンジルオキシカルボニルバラ

イド類の使用量はビピリジン誘導体1molに対し、好ましくは0.5～3.0倍molであり、より好ましくは1.0～1.5倍molである。

ビピリジン誘導体とハロゲン化ベンジルまたはベンジロキシカルボニルハライド類との反応における反応温度は0～200℃で行われ、好ましくは10～100℃の範囲、より好ましくは20～80℃の範囲である。これらの反応は通常24時間以内で終了し、多くの場合10分～12時間で原料の消失が確認され、好ましくは10分～4時間である。

次に、得られた中間体は水素化触媒存在下、水素接触還元を行う。

本発明で用いられる水素化触媒は、パラジウム触媒類、白金触媒類、ルテニウム触媒類、またはロジウム触媒類である。具体的には、パラジウム触媒類としては、パラジウム炭素、硫黄化合物で被毒されたパラジウム炭素、パラジウム担持シリカ触媒、パラジウム担持アルミナ触媒、パラジウム担持硫酸バリウム触媒、パラジウム担持ゼオライト触媒等の担持触媒、パラジウムブラック、ラネーパラジウム、パラジウム金属、水酸化パラジウム、酸化パラジウム等が挙げられる。白金触媒類としては、白金炭素、硫黄化合物で被毒された白金炭素、白金担持シリカ触媒、白金担持アルミナ触媒等の担持触媒、白金金属、白金ブラック、二酸化白金(アダムス触媒)等が挙げられる。ルテニウム触媒類としては、ルテニウム担持シリカ、ルテニウム担持アルミナ、ルテニウム担持炭素等の担持触媒、ルテニウムブラック、塩化ルテニウム、酸化ルテニウム等が挙げられる。ロジウム触媒類としては、ロジウム担持シリカ触媒、ロジウム担持アルミナ触媒、ロジウム担持炭素触媒等の担持触媒、ロジウム金属、ロジウムブラック、塩化ロジウム、酸化ロジウム等が挙げられる。好ましくは、硫黄化合物で被毒されたパラジウム炭素、硫黄化合物で被毒された白金炭素、二酸化白金(アダムス触媒)が用いられる。より好ましくは硫黄化合物で被毒されたパラジウム炭素が用いられる。触媒の使用量はビピリジン誘導体に対し、通常0.001～2倍重量の範囲で使用されるが、好ましくは0.005～1倍重量、より好ま

しくは0.008～0.08倍重量の範囲である。また2種以上の触媒を混合して用いることができ、混合使用の際の混合比は任意に定めることができる。

上記触媒中、本発明の化合物でピリジルテトラヒドロピリジン類を合成する場合、好ましくは、硫黄化合物で被毒されたパラジウム炭素、硫黄化合物で被毒
5 された白金炭素、二酸化白金(アダムス触媒)が挙げられ、より好ましくは硫黄化合物で被毒されたパラジウム炭素、硫黄化合物で被毒された白金炭素である。また、ピリジルピペリジン類を合成する場合、好ましくは、パラジウム炭素、白金炭素、二酸化白金(アダムス触媒)が挙げられ、より好ましくはパラジウム炭素、二酸化白金(アダムス触媒)である。

10 上記触媒の使用量は、ピリジルテトラヒドロピリジン類を合成する場合、ビピリジン誘導体に対し、通常0.001～2倍重量の範囲であり、好ましくは0.005～1倍重量の範囲であり、より好ましくは0.008～0.08倍重量の範囲である。ピリジルピペリジン類を合成する場合、ビピリジン誘導体に対し、通常0.001～2倍重量の範囲であり、好ましくは0.005～1倍重量の範囲であり、より好
15 ましくは0.008～0.1倍重量の範囲である。還元反応の反応温度は、通常20～200℃で行われるが、好ましくは20～100℃の範囲、より好ましくは30～80℃の範囲である。

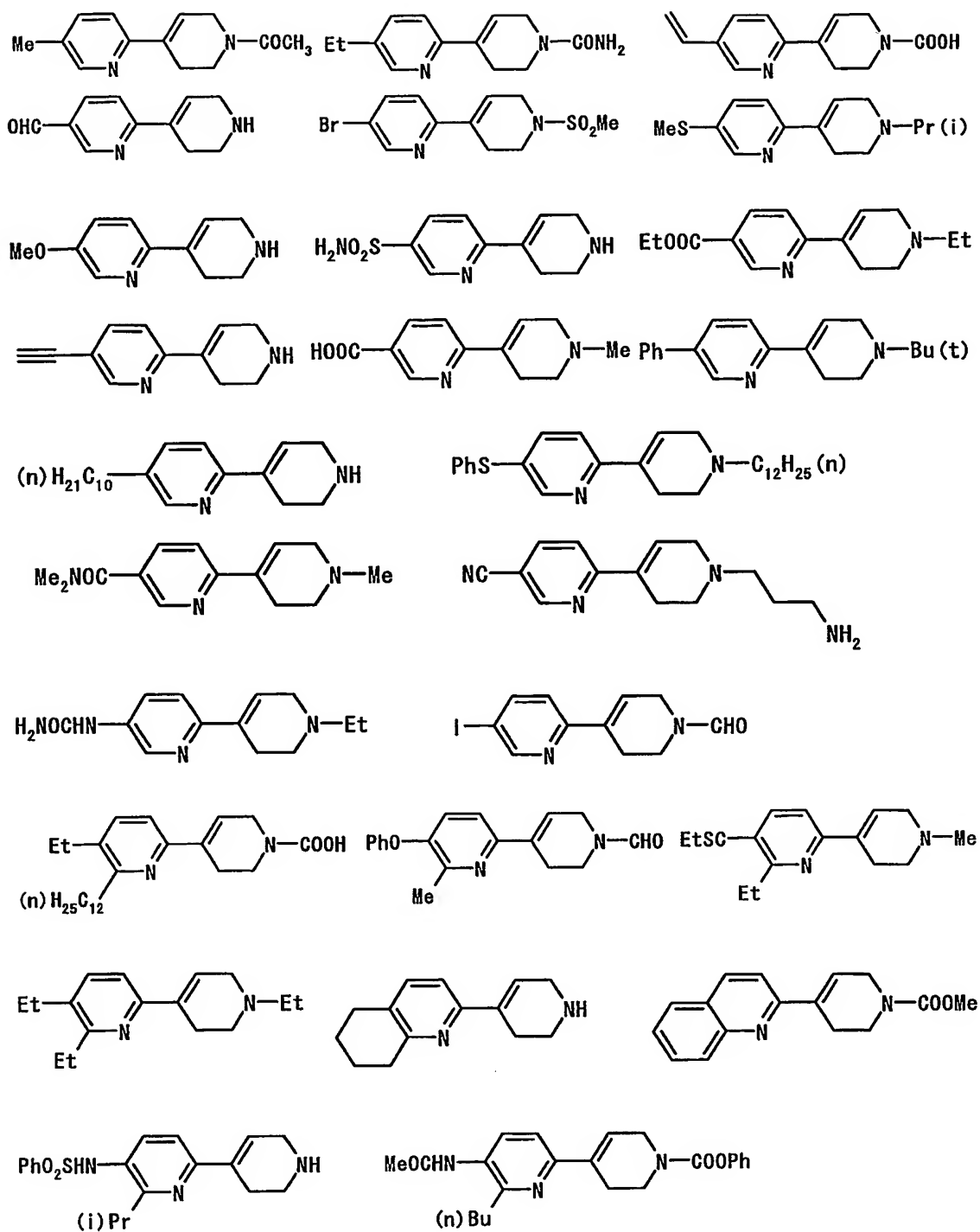
水素源は、水素ガスを使用する他、イソプロパノール等の炭素数3～6の二級アルコール;シクロヘキセン;1,3-シクロヘキサジエン;ヒドラジン;ホスフィン
20 酸;ハイポホスファイトナトリウム、ハイポホスファイトカリウム等のハイポホスファイトアルカリ金属塩;インドリン;ギ酸、およびギ酸アンモニウム等のアンモニア、トリエチルアミン、アルカリ又はアルカリ土類元素、ハロゲン化水素等からなるその塩を用いることができる。これらは2種以上の水素源を混合して用いることができ、混合使用の際の混合比は任意に定めることができる。還元の際の水
25 素圧は、通常10～20,000kPaの範囲で行われ、ピリジルテトラヒドロピリジン類を合成する場合、好ましくは100～10,000kPaの範囲であり、より好ま

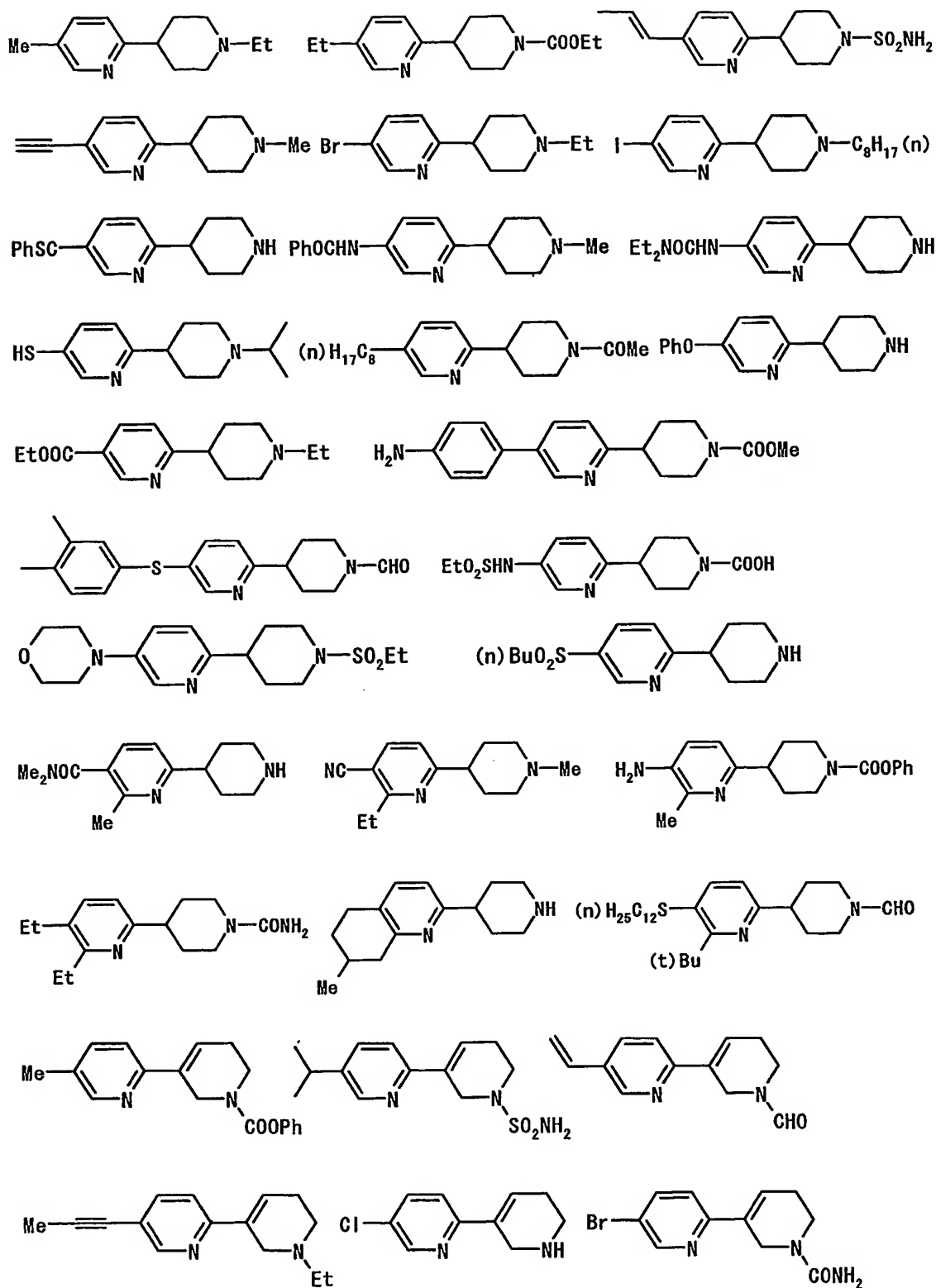
しくは100～1,000kPaの範囲である。ピリジルピペリジン類を合成する場合、好ましくは100～10,000kPaの範囲であり、より好ましくは300～1,000kPaの範囲である。これらの反応は通常24時間以内で終了し、多くの場合、30分～12時間で原料の消失が確認される。

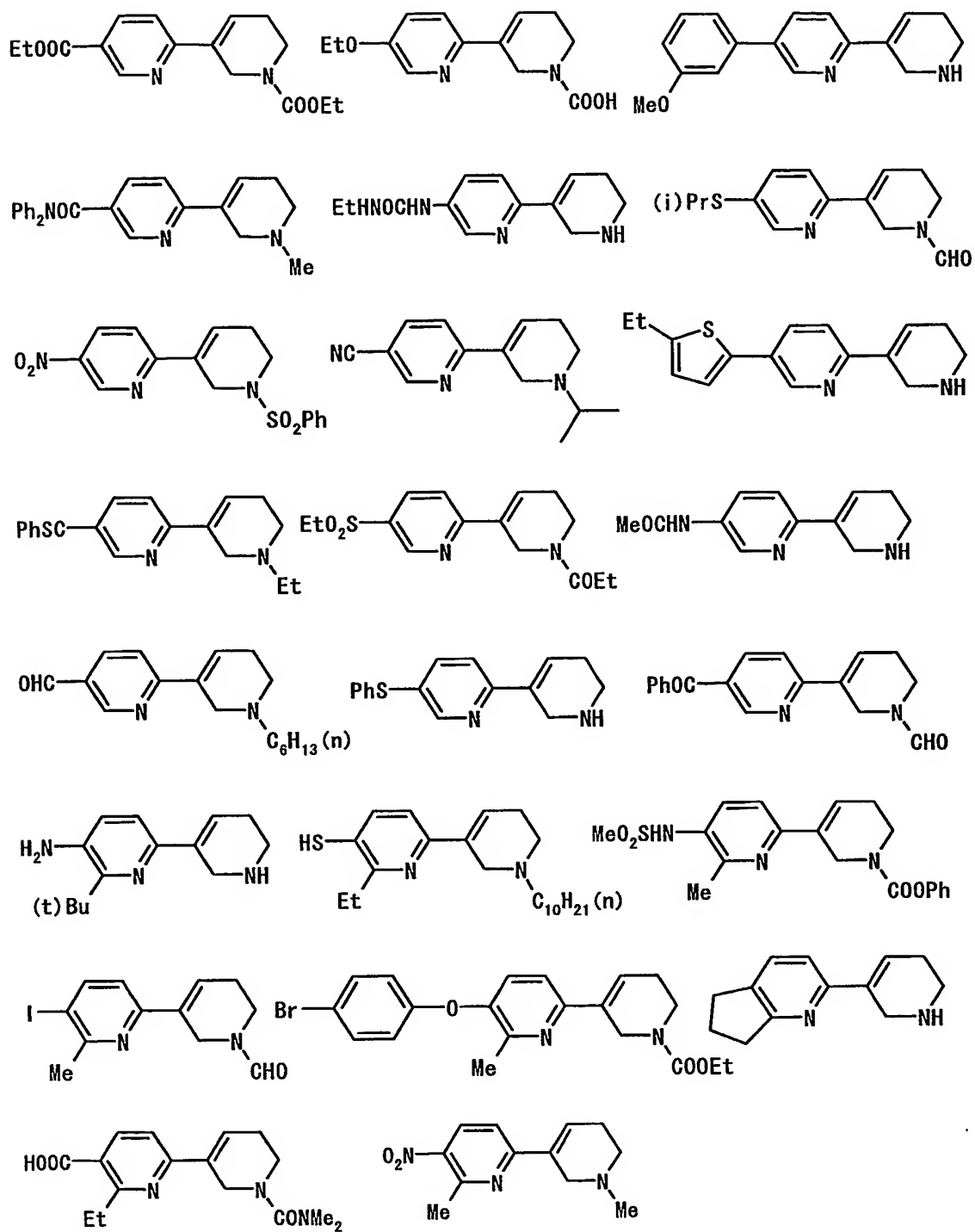
- 5 反応で使用する溶媒としては、水；ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等の芳香族溶媒；ピリジン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなどの極性溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチルなどのエステル系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、*t*-ブタノールなどのアルコール系溶媒；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、メチル*t*-ブチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒等、極性、非極性溶媒を問わずいずれも利用し得る。好ましくは水、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、*t*-ブタノールなどのアルコール系溶媒であり、より好ましくはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコールである。
- 10
- 15 また2種以上の溶媒を混合して用いることができ、混合使用の際の混合比は任意に定めることができる。上記反応溶媒の使用量はピリジン誘導体に対して、1～50倍重量の範囲で使用されるが、より好ましくは2～30倍重量、より好ましくは5～10倍重量の範囲である。

- 20 反応終了後、本発明の化合物であるピリジルテトラヒドロピリジン類またはピリジルピペリジン類を精製する方法としては、水と酢酸エチルまたはトルエンなどの有機溶媒を用いた抽出、アルコール、ヘキサン、トルエンなどを用いた再結晶、シリカゲル、アルミナ等を用いたカラム精製、減圧蒸留などが挙げられる。これらの方法は、単独又は2つ以上組み合わせて精製を行うことにより、目的物を高純度で得ることが可能である。

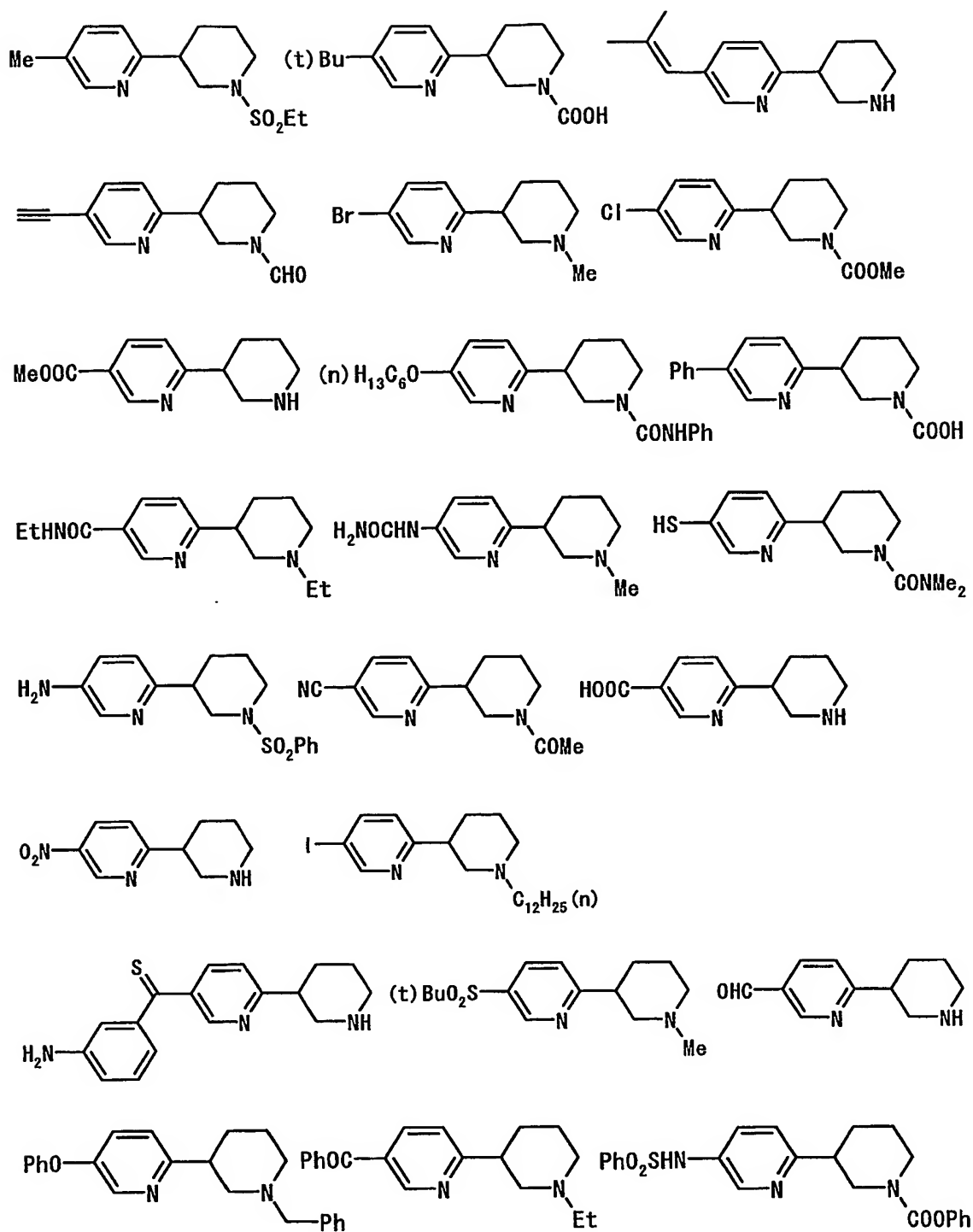
- 25 以下に本発明の化合物の具体例を示すが、本発明はこれらの化合物に限定されるものではない。



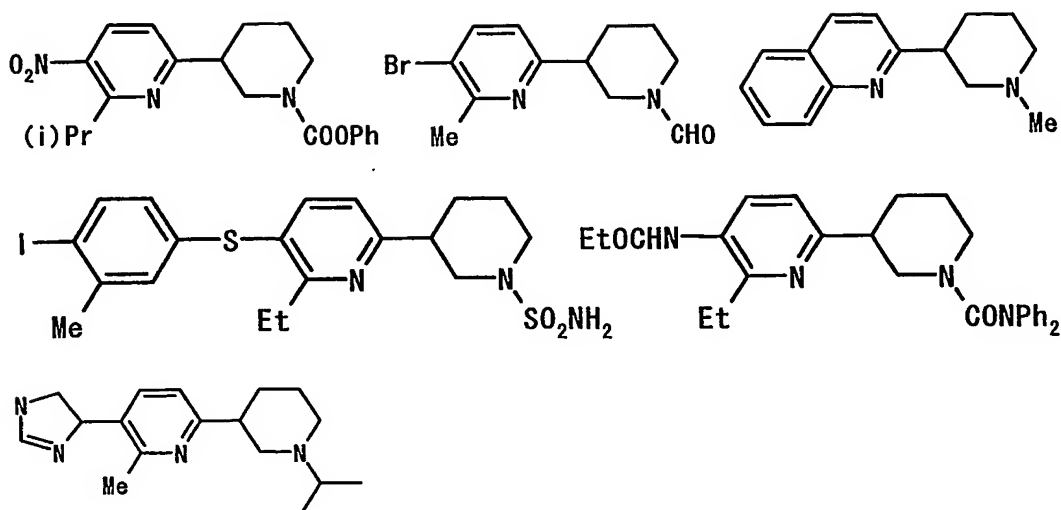




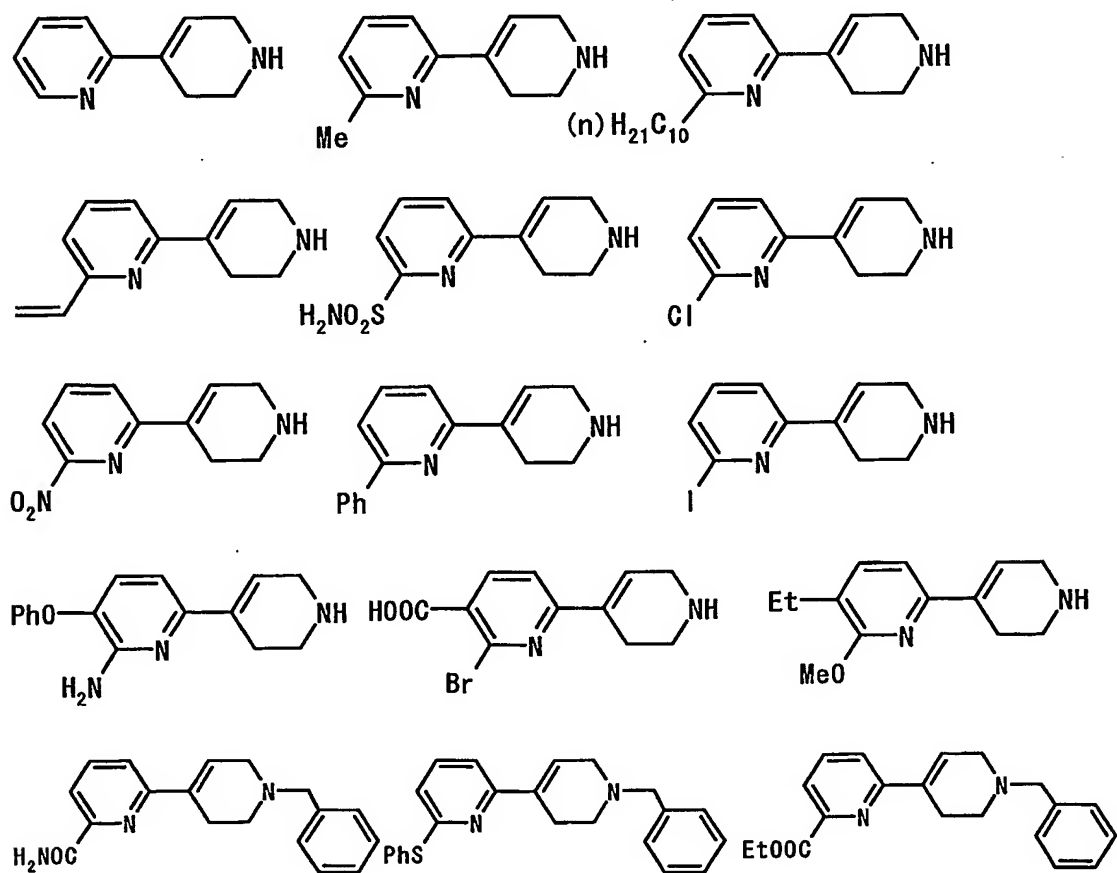
5

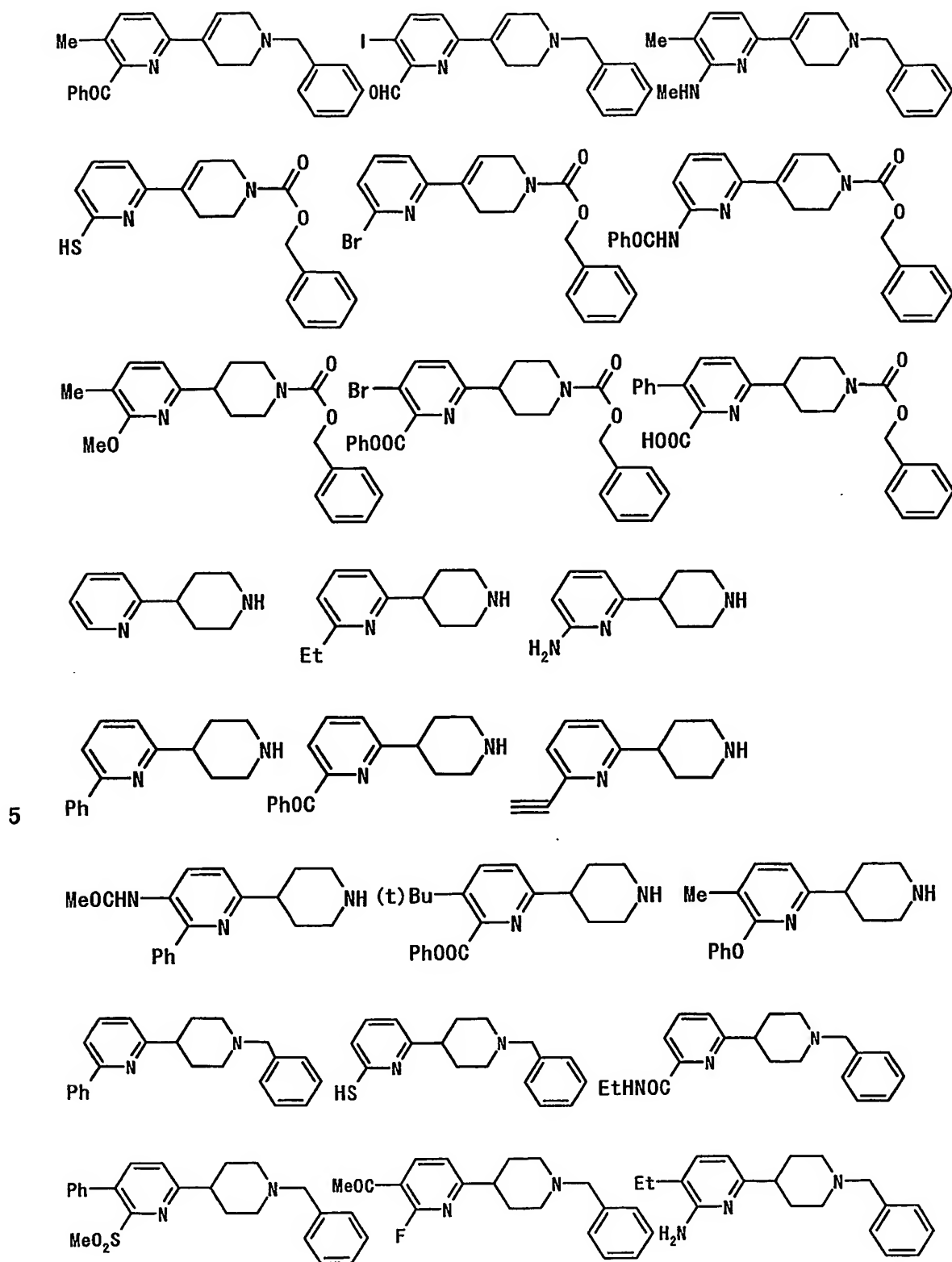


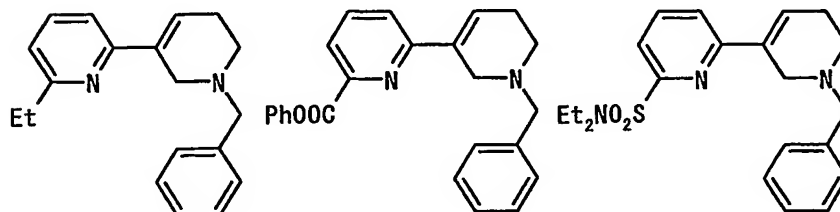
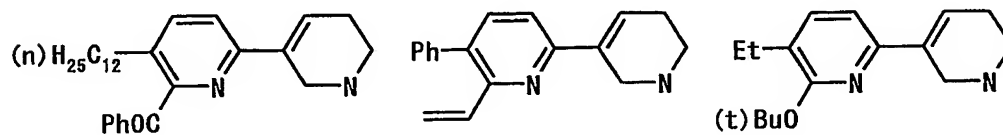
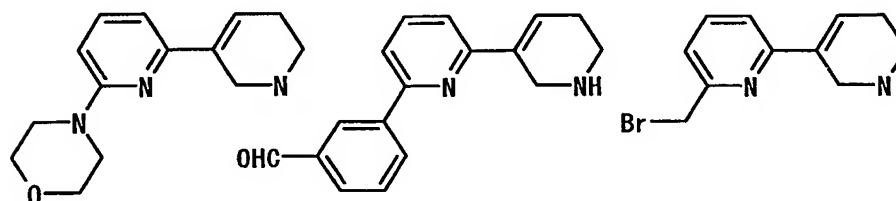
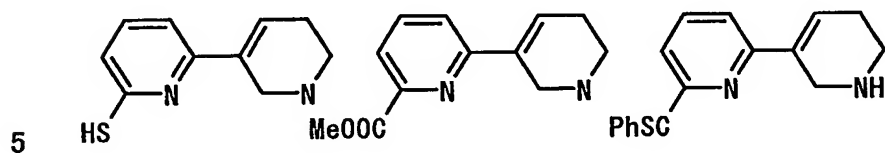
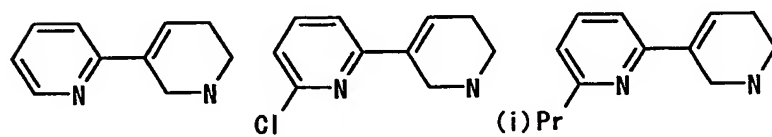
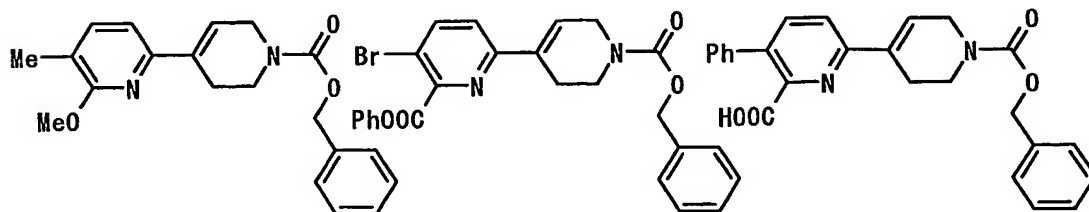
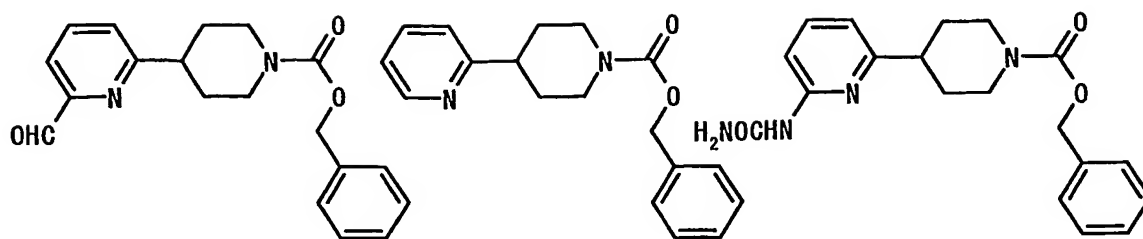
5

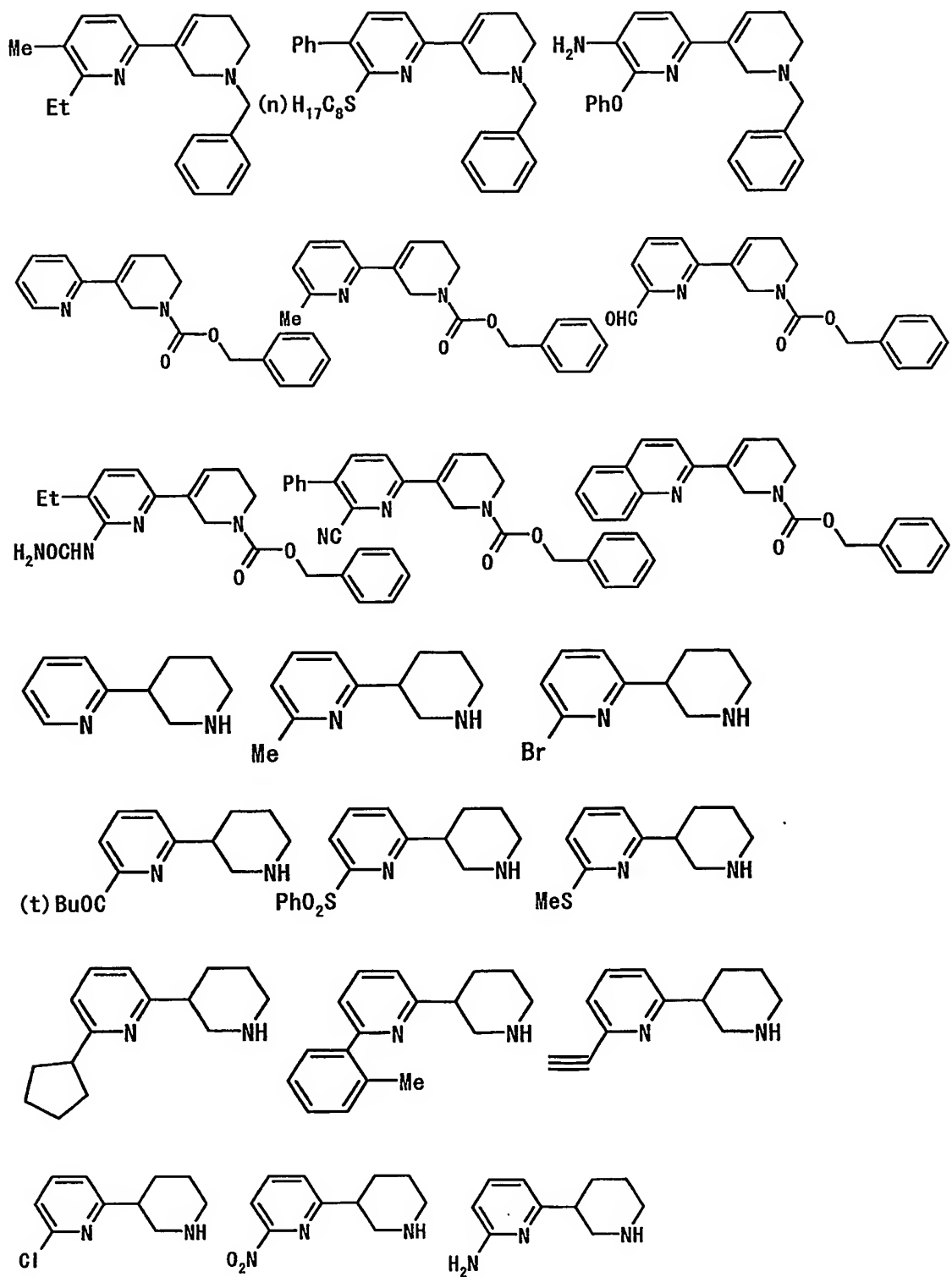


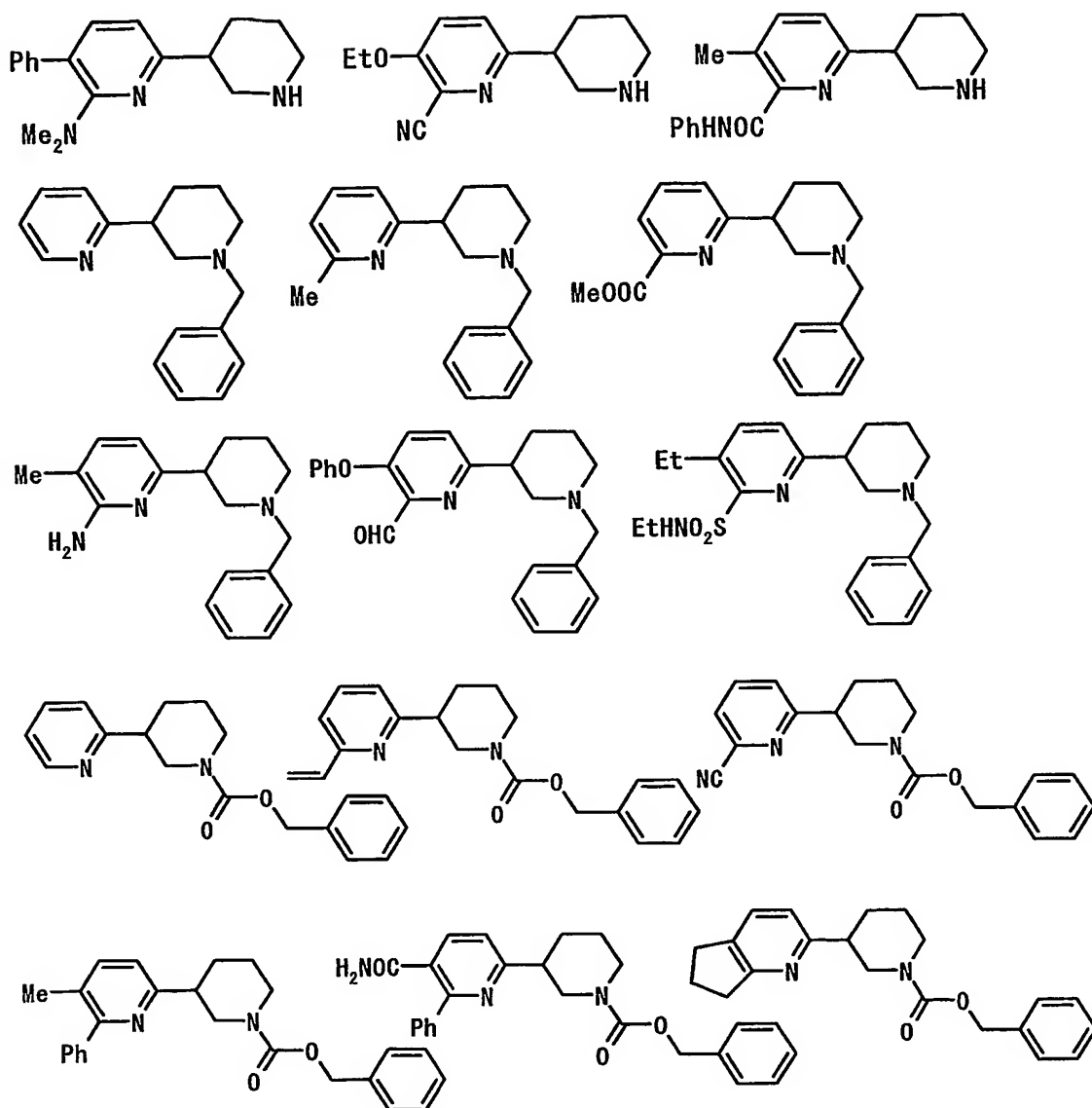
また、以下に本発明の製造方法によって得られる上記化合物以外の具体例
 5 を示すが、本発明はこれらの化合物に限定されるものではない。











5

実施例

次に本発明を実施例により更に具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、構造解析は $^1\text{H-NMR}$ およびマススペクトルによって行った。

10

実施例1 4-(5'-メチルピリジ-2'-イル)ピペリジン(II)-1の合成

5-メチル-2, 4'-ビピリジン10gのイソプロピルアルコール70mL溶液に

臭化ベンジル10.5gを加え、50℃で5時間攪拌した。反応液に10%パラジウム炭素1.69gと酢酸アンモニウム4.53gを添加し、オートクレーブ中で窒素圧196kPaで2回置換した後、80℃、水素圧490kPaで水素ガス5400mLの吸収が終わるまで5時間吹き込んだ。窒素置換後、触媒を濾過した液を1.33kPaで14.0gになるまで減圧濃縮し、水50mLと25%水酸化ナトリウム水溶液10gを加え、酢酸エチル200mLで3回抽出し、有機層を濃縮し、析出した結晶を乾燥して、淡黄色結晶の目的物5.00gを得た。収率48% EI-MS: (m/z) 176 (M⁺) 融点90.0-92.0℃

実施例2 5-メチル-1', 2', 5', 6'-テトラヒドロ-[2, 4']-ビピリジン
(I-1)の合成

5-メチル-2, 4'-ビピリジン10gのイソプロピルアルコール70mL溶液に臭化ベンジル10.5gを加え、50℃で5時間攪拌した。反応液に2%パラジウム-S炭素1.0gとトリエチルアミン6.0gを添加し、オートクレーブ中で窒素圧196kPaで2回置換した後、80℃、水素圧196kPaで水素ガス4200mLの吸収が終わるまで3時間吹き込んだ。窒素置換の後、触媒を濾過した液を1.33kPaで18.0gになるまで減圧濃縮し、水50mLと25%水酸化ナトリウム水溶液10gを加え、酢酸エチル200mLで3回抽出した。有機層を濃縮し、得られた固体をNH₂修飾シリカゲル(バイオタージ・ジャパン製)に吸着させて酢酸エチルで溶出し、得られた分画を濃縮し析出した結晶を乾燥して、淡黄色結晶の目的物4.1gを得た。収率40% EI-MS: (m/z) 174 (M⁺) 融点78-80℃

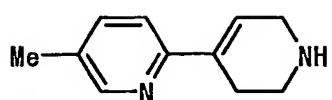
実施例3 5, 6-ジメチル-1', 2', 5', 6'-テトラヒドロ-[2, 3']-ビピリジン(I-34)の合成

5, 6-ジメチル-2, 3'-ビピリジン1gのイソプロピルアルコール15mL溶液に臭化ベンジル1.06gを加え、50℃で5時間攪拌して反応を終了させた。反応液に10%パラジウム炭素0.18gとトリエチルアミン0.59gを添加し、オートクレーブ中で窒素圧196kPaで2回置換した後、80℃、水素圧196kPaで

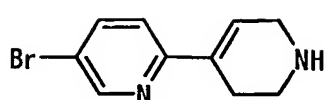
- 水素ガス400mLの吸収が終わるまで3時間吹き込んだ。窒素置換後、触媒を濾過した液を1.33kPaで1.70gになるまで減圧濃縮し、水50mLと25%水酸化ナトリウム水溶液10gを加え、酢酸エチル200mLで3回抽出し、有機層を濃縮し、得られた固体をNH₂修飾シリカゲル(バイオタージ・ジャパン)に吸着させ酢酸エチルで溶出し、得られた分画を濃縮し析出した結晶を乾燥して標題化合物を淡黄色結晶として0.20g得た。収率20% EI-MS: (m/z) 188 (M⁺) 融点102-104°C

実施例4 1-ベンジル-4-(5'-メチル-2'-ピリジル)-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン((I)-14)の合成

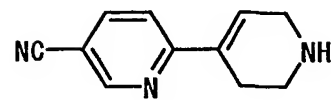
- 5-メチル-2,4'-ビピリジン1gのイソプロピルアルコール15mL溶液に臭化ベンジル1.06gを加え、50°Cで5時間攪拌した。反応液に2%白金炭素0.08gとトリエチルアミン0.59gを添加し、オートクレーブ中で窒素圧196kPaで2回置換した後、55°C、水素圧390kPaで水素ガス260mLの吸収が終わるまで3時間吹き込んだ。窒素置換後、触媒を濾過した液を1.33kPaで1.70gになるまで減圧濃縮し、水50mLと25%水酸化ナトリウム水溶液10gを加え、酢酸エチル50mLで3回抽出した。有機層を濃縮し、得られた固体を40μmシリカゲル(ジェイ・ティー・ベイカー製)に吸着させ酢酸エチルで溶出し、得られた分画を濃縮した。析出した結晶を乾燥し、目的物の淡黄色結晶0.50gを得た。収率32% EI-MS: (m/z) 264 (M⁺) 融点71.4-73.4°C
- 同様の方法で以下の化合物を合成した。合成した化合物の構造式と、表1～表6にその物性値を示す。尚、融点が測定できないもの等についてはNMRのスペクトルデータを表中に記載した。



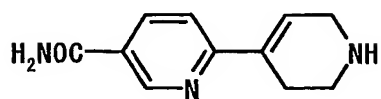
(I)-1



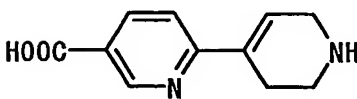
(I)-2



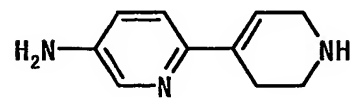
(I)-3



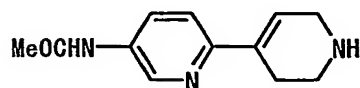
(I)-4



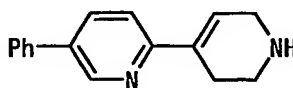
(I)-5



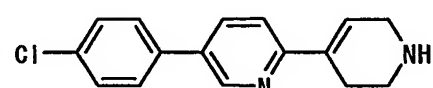
(I)-6



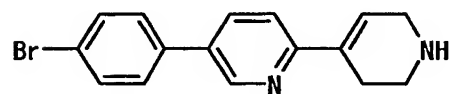
(I)-7



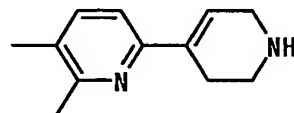
(I)-8



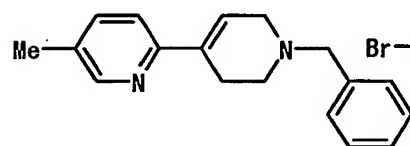
(I)-9



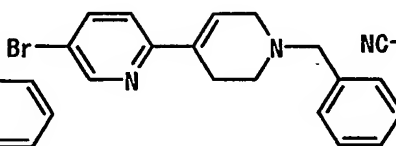
(I)-10



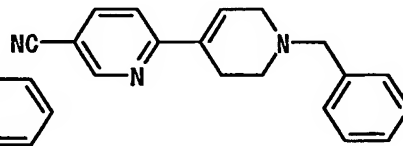
(I)-11



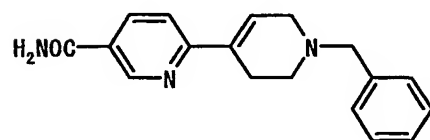
(I)-12



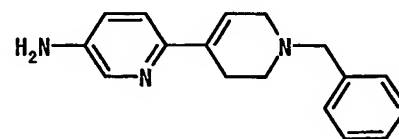
(I)-13



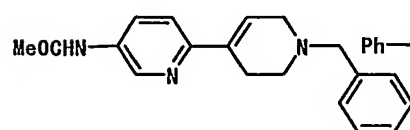
(I)-14



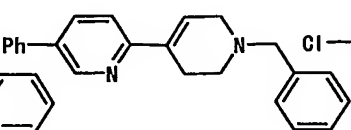
(I)-15



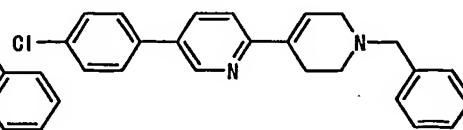
(I)-16



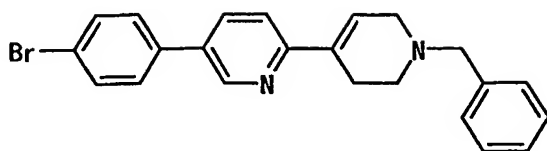
(I)-17



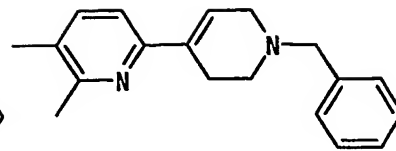
(I)-18



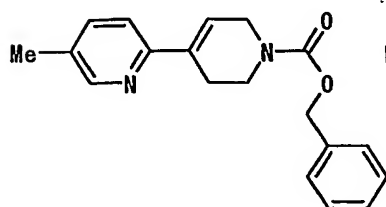
(I)-19



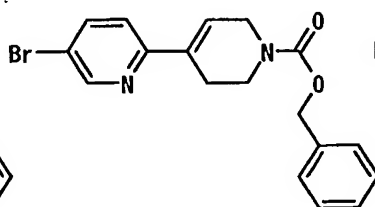
(I)-20



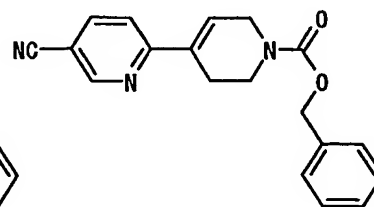
(I)-21



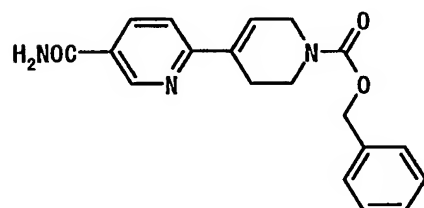
(I)-22



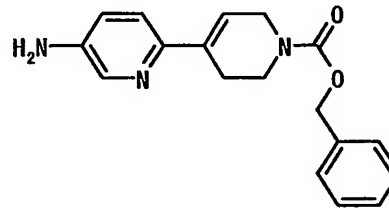
(I)-23



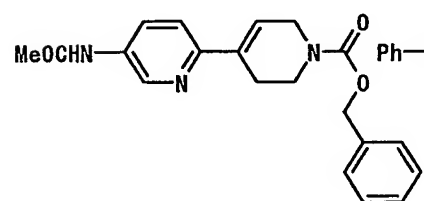
(I)-24



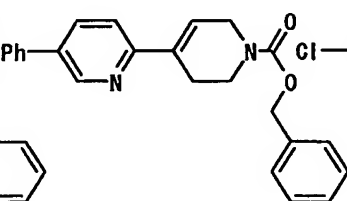
(I)-25



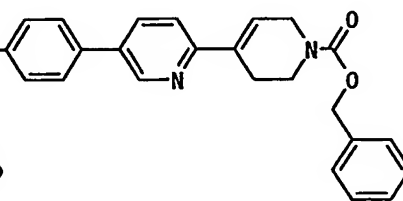
(I)-26



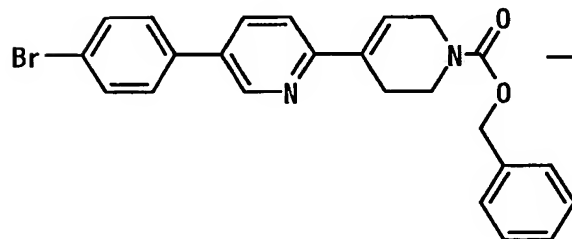
(I)-27



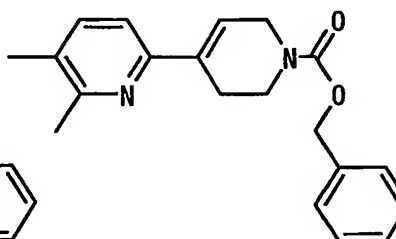
(I)-28



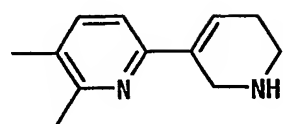
(I)-29



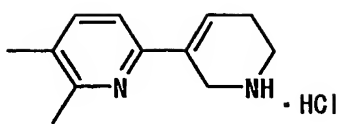
(I)-30



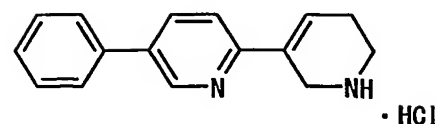
(I)-31



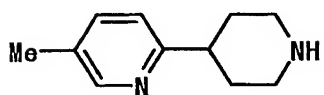
(I)-32



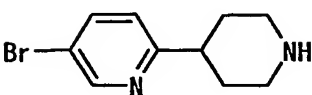
(I)-33



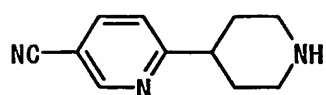
(I)-34



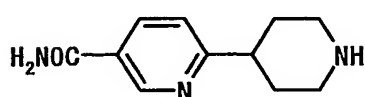
(II)-1



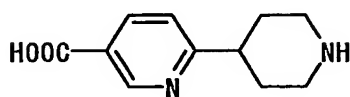
(II)-2



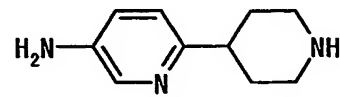
(II)-3



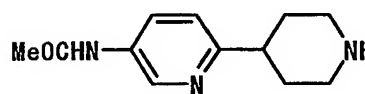
(II)-4



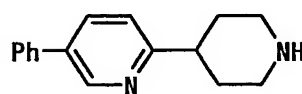
(II)-5



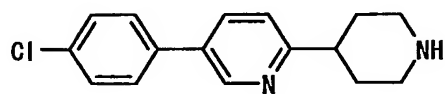
(II)-6



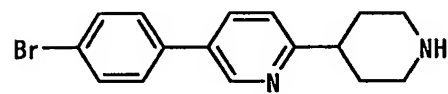
(II)-7



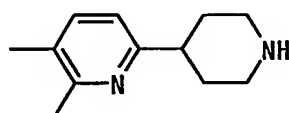
(II)-8



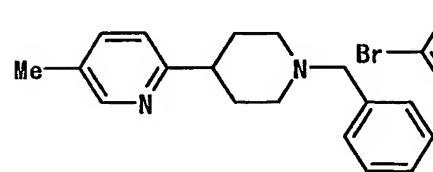
(II)-9



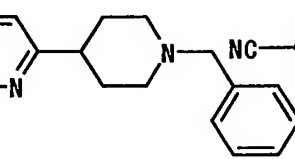
(II)-10



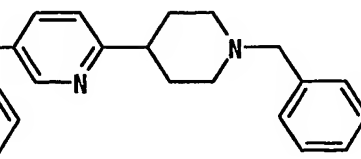
(II)-11



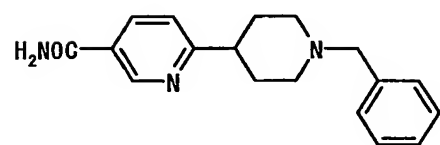
(II)-12



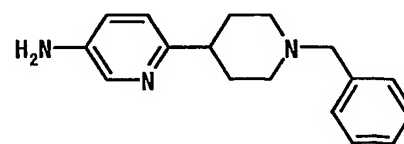
(II)-13



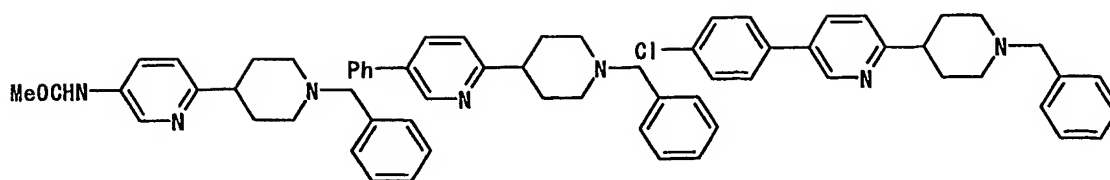
(II)-14



(II)-15



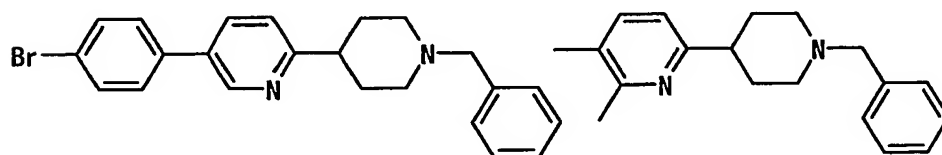
(II)-16



(II)-17

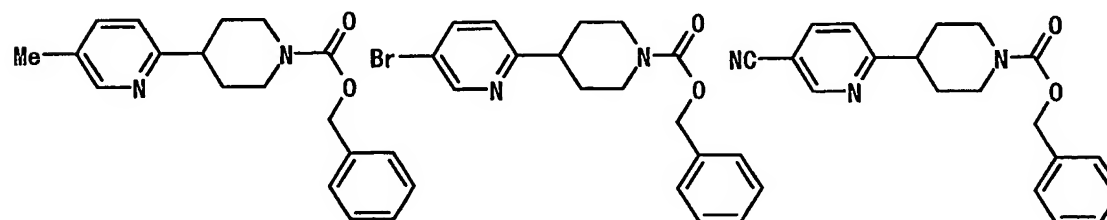
(II)-18

(II)-19



(II)-20

(II)-21



(II)-22

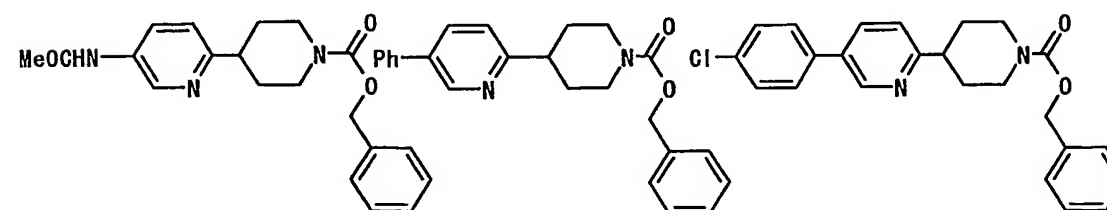
(II)-23

(II)-24



(II)-25

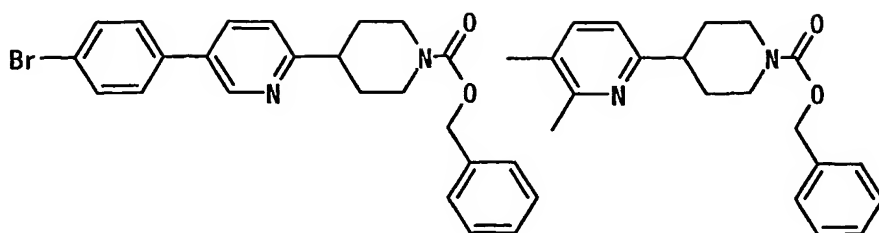
(II)-26



(II)-27

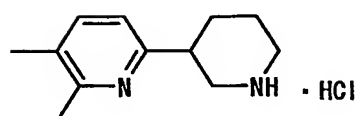
(II)-28

(II)-29

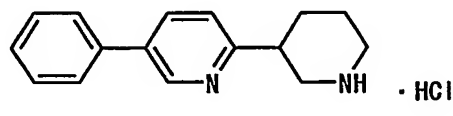


(II)-30

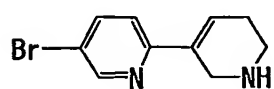
(II)-31



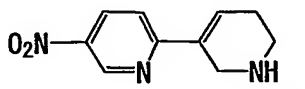
(II)-32



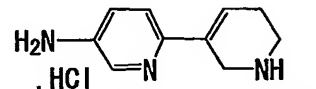
(II)-33



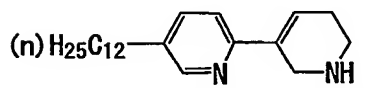
(III)-1



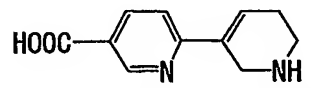
(III)-2



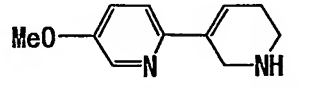
(III)-3



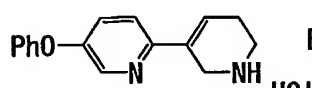
(III)-4



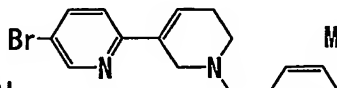
(III)-5



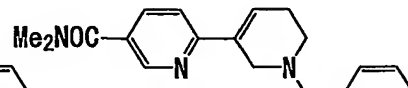
(III)-6



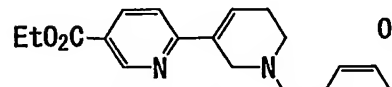
(III)-7



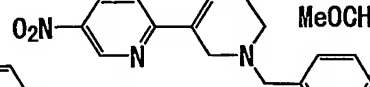
(III)-8



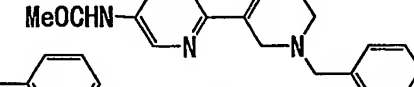
(III)-9



(III)-10

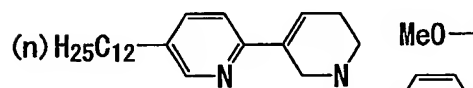


(III)-11

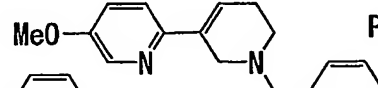


(III)-12

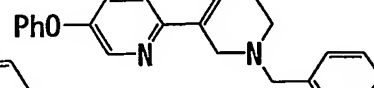
5



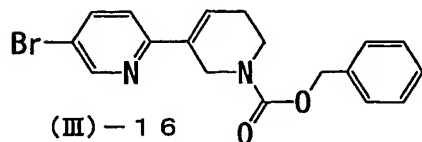
(III)-13



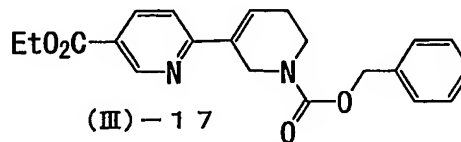
(III)-14



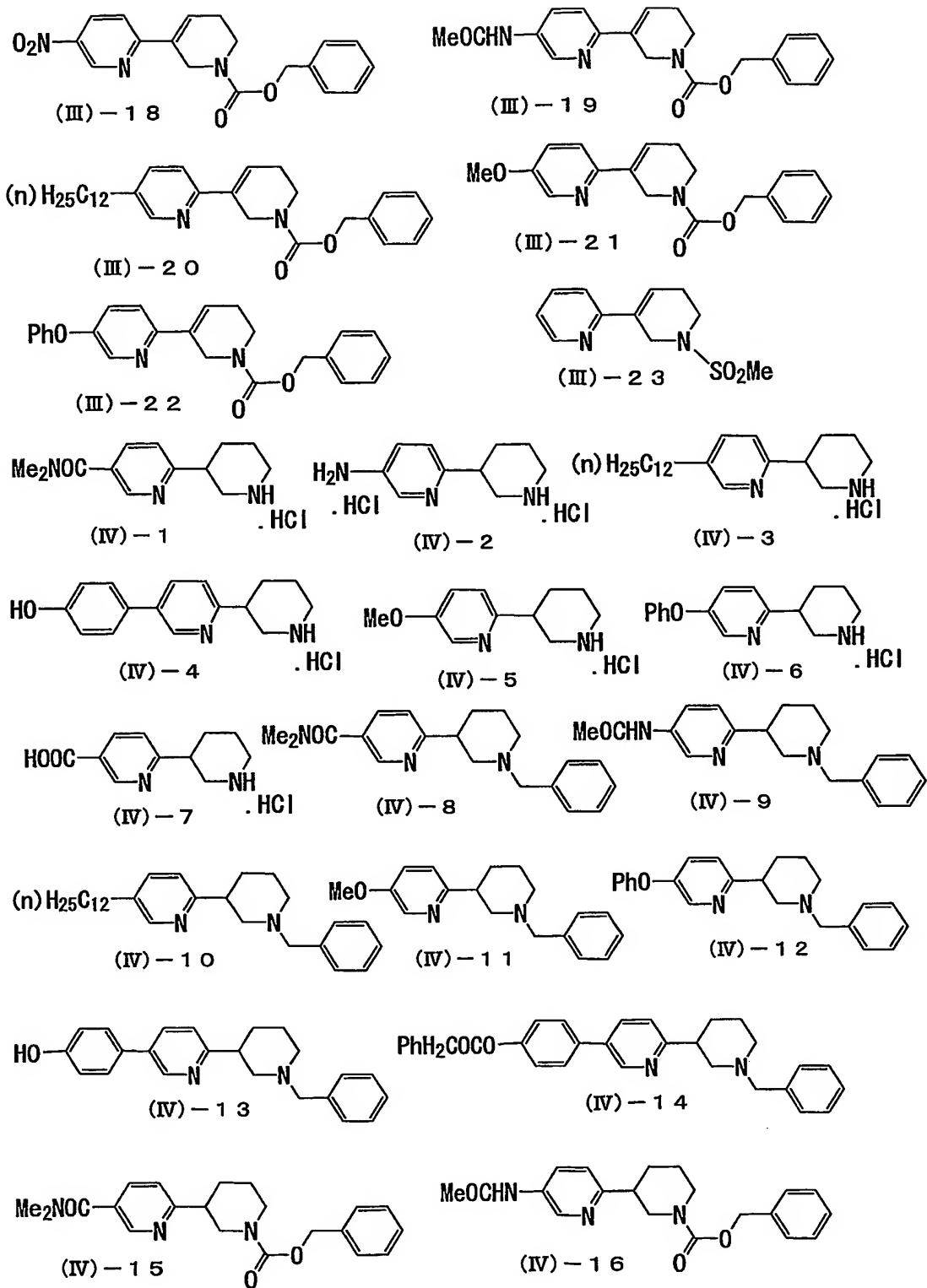
(III)-15

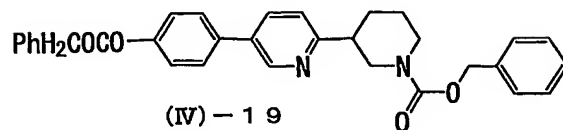
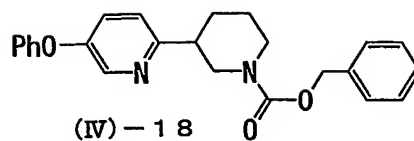
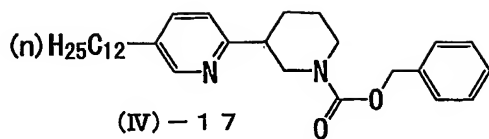


(III)-16



(III)-17





5 表1

実施例	化合物番号	融点(°C)	MS [EI M ⁺]	実施例	化合物番号	融点(°C)	MS [EI M ⁺]
5	(I)-1	78.0-80.0	174	24	(I)-20	138.0-140.0	405
6	(I)-2	73.0-74.0	239	25	(I)-21	68.0-70.0	278
7	(I)-3	75.0-77.0	185	26	(I)-22	60.0-63.0	308
8	(I)-4	163.0-165.0	203	27	(I)-23	98.0-99.1	372
9	(I)-5	94.0-96.9	204	28	(I)-24	95.0-97.0	319
10	(I)-6	90.0-92.3	175	29	(I)-25	168.0-170.0	337
11	(I)-7	140.0-142.0	217	30	(I)-26	88.0-90.5	309
12	(I)-8	148.0-150.9	236	31	(I)-27	157.0-158.9	351
13	(I)-9	134.0-136.7	270	32	(I)-28	125.0-126.9	370
14	(I)-10	131.0-132.2	315	33	(I)-29	109.0-110.9	404
15	(I)-11	81.0-83.0	188	34	(I)-30	145.0-147.3	449
16	(I)-12	71.4-73.4	264	35	(I)-31	63.0-65.0	322
17	(I)-13	79.0-81.0	328	36	(I)-32	102.0-104.0	188
18	(I)-14	78.0-107.0	275	37	(I)-33	158-181	188
19	(I)-15	178.0-180.0	293	38	(I)-34	232 decomp.	236
20	(I)-16	113.0-115.4	265	39	(II)-1	90.0-92.0	176
21	(I)-17	178.0-180.0	307	40	(II)-2	79.0-81.7	241
22	(I)-18	149.0-150.9	326	41	(II)-3	90.0-92.3	187
23	(I)-19	128.0-130.0	360	42	(II)-4	178.0-180.1	205

表2

実施例	化合物番号	融点(°C)	MS [EI M+]	実施例	化合物番号	融点(°C)	MS [EI M+]
43	(II)-5	92.0-94.1	206	58	(II)-20	163.0-165.1	407
44	(II)-6	<25	177	59	(II)-21	63.0-65.0	280
45	(II)-7	40.0-42.0	219	60	(II)-22	69.0-71.9	310
46	(II)-8	109.0-110.9	238	61	(II)-23	92.0-94.1	374
47	(II)-9	130.0-132.2	272	62	(II)-24	56.0-58.6	321
48	(II)-10	148.0-150.9	317	63	(II)-25	153.0-155.0	339
49	(II)-11	95.0-97.6	190	64	(II)-26	79.0-81.7	311
50	(II)-12	74.0-76.3	266	65	(II)-27	115.0-117.2	353
51	(II)-13	94.0-96.7	331	66	(II)-28	106.0-108.3	372
52	(II)-14	103.0-105.6	277	67	(II)-29	115.0-117.2	406
53	(II)-15	173.0-175.0	295	68	(II)-30	132.0-134.9	451
54	(II)-16	<25	267	69	(II)-31	65.0-67.5	324
55	(II)-17	148.0-149.1	309	70	(II)-32	181-194	190
56	(II)-18	123.0-125.1	328	71	(II)-33	228 decomp.	238
57	(II)-19	132.0-134.9	362				

5 表3

化合物番号	融点(°C)	MS	¹ H-NMR
(II)-6	<25	177	(CD ₃ OD) 1.93-1.99(m, 2H), 2.05(d, <i>J</i> =12.8Hz, 2H), 2.86-2.93(m, 1H), 3.12(td, <i>J</i> =12.8Hz, 3.2Hz, 2H), 3.49(d, <i>J</i> =12.8Hz, 2H), 7.06-7.11(m, 2H), 7.95(s, 1H).
(II)-16	<25	267	(CDCl ₃) 1.73-1.88(m, 4H), 2.08(d, <i>J</i> =11.4Hz, 2H), 2.60(m, 1H), 3.00(d, <i>J</i> =11.4Hz, 2H), 3.53(s, 2H), 6.88-6.97(m, 2H), 7.22-7.35(m, 5H), 8.02(dd, <i>J</i> =8.4, 2.5Hz, 1H).

表4

化合物番号	融点(°C)	MS	¹ H-NMR
(Ⅲ)-1	73-75	239	
(Ⅲ)-2	106.5-109	205	
(Ⅲ)-3	173-174	175	
(Ⅲ)-4	162-163	328	
(Ⅲ)-5	260dec.	204	
(Ⅲ)-6	224-225	190	
(Ⅲ)-7	168-169	252	
(Ⅲ)-8	<25	329	(CDCl ₃) 2.37(m, 2H), 2.60(t, <i>J</i> =5.6Hz, 2H), 3.50(dd, <i>J</i> =2.4, 4.4Hz, 2H), 3.71(s, 2H), 6.64(m, 1H), 7.25(t, <i>J</i> =7.2Hz, 2H), 7.32(t, <i>J</i> =7.2Hz, 2H), 7.38(t, <i>J</i> =7.2Hz, 2H), 7.69(dd, <i>J</i> =2.4, 8.4Hz, 1H), 8.55(d, <i>J</i> =2.4Hz, 1H).
(Ⅲ)-9	89-90	321	
(Ⅲ)-10	<25	322	(CDCl ₃) 1.43(t, <i>J</i> =7.2Hz, 3H), 2.43(m, 2H), 2.64(m, 2H), 3.58(s, 2H), 3.75(m, 2H), 4.38(q, <i>J</i> =7.2Hz, 2H), (6.84(m, 1H), 7.26-7.56(m, 6H), 8.21(m, 1H), 9.13(s, 1H).
(Ⅲ)-11	99.3-101.1	295	
(Ⅲ)-12	158-159	307	
(Ⅲ)-13	<25	418	(CDCl ₃) 0.89(t, <i>J</i> =6.7Hz, 3H), 1.27-1.31(m, 17H), 1.60(m, 2H), 1.71(m, 1H), 2.39(m, 2H), 2.56-2.63(m, 4H), 3.57(s, 2H), 3.74(s, 2H), 6.36(s, 1H), 6.60(m, 1H), 7.25-7.43(m, 7H).
(Ⅲ)-14	<25	280	(CDCl ₃) 2.38(m, 2H), 2.65(t, <i>J</i> =5.7Hz, 2H), 3.55(m, 2H), 3.74(m, 2H), 3.86(s, 3H), 6.52(m, 1H), 7.14(m, 1H), 7.25-7.43(m, 6H), 8.24(d, <i>J</i> =2.9Hz, 1H).
(Ⅲ)-15	<25	342	(CDCl ₃) 2.40(m, 2H), 2.63(t, <i>J</i> =5.8Hz, 2H), 3.56(m, 2H), 3.75(s, 2H), 6.58(m, 1H), 7.02(m, 2H), 7.15(t, <i>J</i> =7.3Hz, 1H), 7.24-7.43(m, 9H), 8.33(d, <i>J</i> =2.8Hz, 1H).
(Ⅲ)-16	<25	373	(CDCl ₃) 2.37(brs, 2H), 3.64(t, <i>J</i> =5.6Hz, 2H), 4.47(dd, <i>J</i> =2.4, 4.8Hz, 2H), 5.19(s, 2H), 6.72(brs, 1H), 7.32(m, 6H), 7.75(dd, <i>J</i> =2.4, 8.4Hz, 1H), 8.58(d, <i>J</i> =2.0Hz, 1H).
(Ⅲ)-17	<25	366	(CDCl ₃) 1.43(t, <i>J</i> =7.2Hz, 3H), 2.44(m, 2H), 3.68(t, <i>J</i> =5.7Hz, 2H), 3.96(s, 2H), 4.42(q, <i>J</i> =7.2Hz, 2H), 5.22(s, 2H), 6.92(m, 1H), 7.32-7.48(m, 6H), 8.25(dd, <i>J</i> =1.6, 8.4Hz, 1H), 9.16(s, 1H).
(Ⅲ)-18	91-93	339	
(Ⅲ)-19	122-123	351	
(Ⅲ)-20	35-37	462	
(Ⅲ)-21	<25	324	(CDCl ₃) 2.38(m, 2H), 3.67(t, <i>J</i> =5.7Hz, 2H), 3.88(s, 3H), 4.50(s, 2H), 5.22(s, 2H), 6.61(m, 1H), 7.18(m, 1H), 7.32-7.43(m, 6H), 8.28(s, 1H).
(Ⅲ)-22	<25	386	(CDCl ₃) 2.44(m, 2H), 2.68(t, <i>J</i> =5.7Hz, 2H), 4.51(s, 2H), 5.21(s, 2H), 7.05(d, <i>J</i> =8.0Hz, 2H), 7.21(m, 1H), 7.32-7.43(m, 10H), 8.38(s, 1H).
(Ⅲ)-23	<25	238	(DMSO) 2.47(m, 2H), 2.99(s, 3H), 3.30(t, <i>J</i> =5.6Hz, 2H), 4.23(m, 2H), 6.95(m, 1H), 7.57(t, <i>J</i> =6.2Hz, 1H), 7.87(d, <i>J</i> =8.1Hz, 1H), 8.12(t, <i>J</i> =7.2Hz, 1H), 8.63(d, <i>J</i> =5.0Hz, 1H).

表5

化合物番号	融点(°C)	MS	¹ H-NMR
(IV)-1	<25	233	(DMSO) 1.70(m, 1H), 1.84(m, 2H), 2.02(m, 1H), 2.89(m, 1H), 2.92(s, 3H), 2.99(s, 3H), 3.18(m, 1H), 3.27(m, 2H), 3.43(m, 1H), 7.53(d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 8.26(dd, <i>J</i> =8.4, 2.4Hz, 1H), 9.00(s, 1H).
(IV)-2	147-148	177	(CDCl ₃) 1.79-1.89(m, 3H), 1.98(d, <i>J</i> =6.0Hz, 1H), 2.83(m, 1H), 3.25(d, <i>J</i> =10.8Hz, 2H), 3.42(m, 2H), 7.63(s, 2H), 7.95(s, 1H), 9.37(m, 1H), 9.61(m, 1H).
(IV)-3	50-51	330	(DMSO) 0.83(t, <i>J</i> =6.6Hz, 3H), 1.22(m, 13H), 1.27(m, 5H), 1.59(m, 2H), 1.89(m, 3H), 2.04(m, 1H), 2.74(t, <i>J</i> =7.8Hz, 2H), 2.86(m, 1H), 3.27(d, <i>J</i> =12.0Hz, 1H), 3.42(m, 1H), 3.48(d, <i>J</i> =12.0Hz, 1H), 3.62(m, 1H), 7.93(d, <i>J</i> =7.8Hz, 1H), 8.40(d, <i>J</i> =7.8Hz, 1H), 8.70(s, 1H), 9.52(m, 1H), 9.87(m, 1H).
(IV)-4	<25	254	(CDCl ₃) 1.65-1.90(m, 3H), 2.06(m, 1H), 2.89(d, <i>J</i> =12.0Hz, 1H), 3.29(q, <i>J</i> =11.4Hz, 1H), 3.48(d, <i>J</i> =12.0Hz, 1H), 3.57(m, 1H), 6.94(d, <i>J</i> =8.4Hz, 2H), 7.68(d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 7.86(d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 8.55(d, <i>J</i> =7.2Hz, 1H), 8.93(s, 1H), 9.48(m, 1H), 9.69(m, 1H).
(IV)-5	88-89	192	
(IV)-6	179-180	254	(DMSO) 1.68-1.72(m, 1H), 1.84(m, 2H), 2.00(m, 1H), 2.86(m, 1H), 3.15(m, 1H), 3.27(m, 2H), 3.40(d, <i>J</i> =11.4Hz, 1H), 7.07(d, <i>J</i> =7.8Hz, 2H), 7.20(t, <i>J</i> =7.8Hz, 1H), 7.43(t, <i>J</i> =7.8Hz, 2H), 7.48(d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 7.54(m, 1H), 8.36(s, 1H), 7.26(m, 1H), 7.30(m, 1H).
(IV)-7	<25	206	(DMSO) 1.70(m, 1H), 1.84(m, 2H), 2.02(m, 1H), 2.89(m, 1H), 3.18(m, 1H), 3.27(m, 2H), 3.43(m, 1H), 7.49(d, <i>J</i> =7.8Hz, 1H), 7.90(dd, <i>J</i> =8.4, 2.4Hz, 1H), 8.59(s, 1H).
(IV)-8	<25	323	(CDCl ₃) 1.58-1.65(m, 1H), 1.79(m, 2H), 1.97(m, 1H), 2.13(m, 1H), 2.34(m, 1H), 2.95-3.09(m, 4H), 3.01(s, 3H), 3.11(s, 3H), 3.62(s, 2H), 7.23(d, <i>J</i> =7.8Hz, 1H), 7.25(m, 1H), 7.32(t, <i>J</i> =7.5Hz, 1H), 7.36(d, <i>J</i> =7.2Hz, 2H), 7.67(dd, <i>J</i> =2.4, 7.8Hz, 1H), 8.58(m, 1H).
(IV)-9	<25	309	(D ₂ O) 1.57(dq, <i>J</i> =3.0, 12.0Hz, 1H), 1.80(d, <i>J</i> =7.8Hz, 1H), 1.90(m, 1H), 1.95(d, <i>J</i> =11.4Hz, 1H), 2.21(s, 3H), 2.24(m, 1H), 2.45(m, 1H), 3.04(m, 1H), 3.15(m, 2H), 3.73(m, 2H), 7.09(d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 7.29(d, <i>J</i> =7.2Hz, 1H), 7.34(t, <i>J</i> =7.2Hz, 2H), 7.42(d, <i>J</i> =12.6Hz, 2H), 8.01(d, <i>J</i> =6.6Hz, 1H), 8.53(s, 1H).
(IV)-10	<25	420	(CDCl ₃) 0.88(t, <i>J</i> =7.2Hz, 3H), 1.25(m, 13H), 1.29(m, 5H), 1.55-1.63(m, 3H), 1.78(m, 2H), 1.96(m, 1H), 2.08(m, 1H), 2.27(m, 1H), 2.54(t, <i>J</i> =7.8Hz, 2H), 2.94(m, 1H), 3.03(m, 1H), 3.08(m, 1H), 3.60(s, 2H), 7.08(d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 7.24(dd, <i>J</i> =7.2Hz, 1H), 7.30(t, <i>J</i> =7.2Hz, 2H), 7.35(d, <i>J</i> =7.2Hz, 2H), 7.39(dd, <i>J</i> =2.4, 8.4Hz, 1H), 8.34(s, 1H).

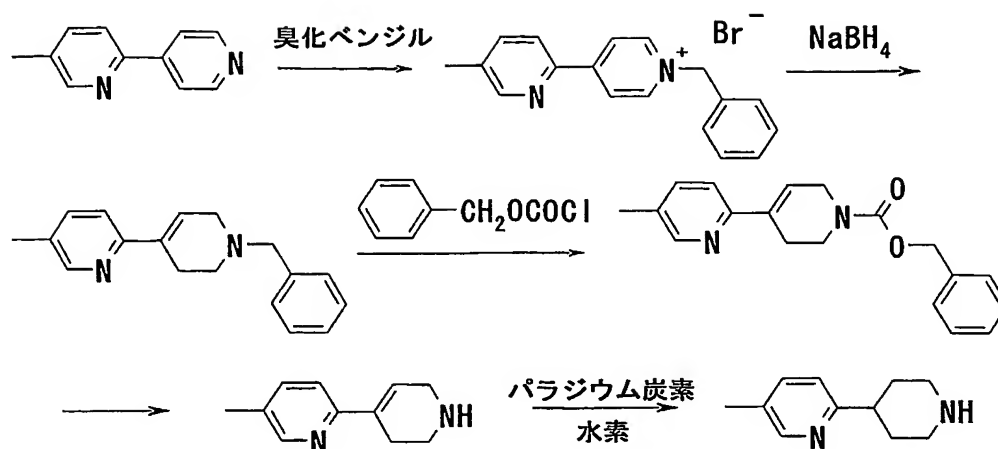
表6

化合物番号	融点(°C)	MS	¹ H-NMR
(IV)-11	<25	282	(DMSO) 1.58(m, 1H), 1.74-1.77(m, 2H), 1.94(m, 1H), 2.05(m, 1H), 2.91-3.06(m, 4H), 3.57(s, 2H), 3.81(s, 3H), 7.08-7.12(m, 2H), 7.24(t, <i>J</i> =7.2Hz, 1H), 7.30(t, <i>J</i> =7.2Hz, 2H), 7.35(m, 2H), 8.22(d, <i>J</i> =3.0Hz, 1H).
(IV)-12	<25	344	(D ₂ O) 1.60(m, 1H), 1.81(m, 1H), 1.93-2.00(m, 2H), 2.20(m, 1H), 2.43(m, 1H), 3.04(m, 1H), 3.18(m, 2H), 3.73(m, 2H), 6.99(d, <i>J</i> =8.4, 2H), 7.12-7.15(m, 2H), 7.20(dd, <i>J</i> =3, 9Hz, 1H), 7.28(m, 1H), 7.32-7.36(m, 4H), 7.41(m, 2H), 8.31(s, 1H)
(IV)-13	<25	344	(CDCl ₃) 1.61-1.71(m, 1H), 1.88(m, 1H), 2.05(m, 1H), 2.17(m, 1H), 2.42(m, 1H), 2.78(m, 1H), 3.23-3.49(m, 3H), 3.90-4.01(m, 2H), 6.97(d, <i>J</i> =12.6Hz, 2H), 7.12(d, <i>J</i> =12.6Hz, 1H), 7.30-7.41(m, 6H), 7.5-7.52(m, 2H), 7.63(d, <i>J</i> =12.6Hz, 1H), 8.61(s, 1H)
(IV)-14	<25	462	(CDCl ₃) 1.65-1.70(m, 1H), 1.83(m, 1H), 1.92(m, 1H), 2.01(m, 1H), 2.22(m, 1H), 2.50(m, 1H), 3.06(m, 1H), 3.21(m, 2H), 3.80(m, 2H), 5.29(s, 2H), 7.25-7.30(m, 4H), 7.34(t, <i>J</i> =7.8Hz, 2H), 7.37-7.43(m, 5H), 7.46(m, 2H), 7.54(d, <i>J</i> =7.2Hz, 2H), 7.78(d, <i>J</i> =7.2Hz, 1H), 8.71(s, 1H).
(IV)-15	<25	367	(CDCl ₃) 1.63(m, 1H), 1.80(m, 2H), 2.04(m, 1H), 2.91(m, 2H), 3.02(s, 3H), 3.13(m, 4H), 4.21(m, 1H), 4.31(m, 1H), 5.16(m, 2H), 7.23(m, 1H), 7.36(m, 5H), 7.72(m, 1H), 8.61(s, 1H)
(IV)-16	<25	353	(CDCl ₃) 1.48(m, 1H), 1.68-1.73(m, 2H), 1.94(d, <i>J</i> =11.4Hz, 1H), 2.05(s, 3H), 2.74(m, 1H), 2.76-2.90(m, 2H), 4.03(d, <i>J</i> =13.8Hz, 1H), 4.13(m, 1H), 5.09(m, 2H), 7.24-7.36(m, 6H), 7.96(m, 1H), 8.58(s, 1H), 10.10(s, 1H).
(IV)-17	<25	464	(DMSO) 0.88(t, <i>J</i> =7.2Hz, 3H), 1.28-1.30(m, 20H), 1.59(m, 2H), 1.78(m, 2H), 2.04(m, 1H), 2.57(t, <i>J</i> =7.8Hz, 2H), 2.84(m, 2H), 3.08(m, 1H), 5.16(m, 2H), 7.09(m, 1H), 3.62(m, 1H), 7.30-7.36(m, 5H), 7.43(m, 1H), 8.36(s, 1H).
(IV)-18	<25	388	(D ₂ O) 1.62(m, 1H), 1.79(m, 2H), 2.06(m, 1H), 2.91(m, 2H), 3.11(m, 1H), 4.17-4.33(m, 2H), 5.09-5.30(m, 2H), 7.01(d, <i>J</i> =8.4Hz, 2H), 7.16(t, <i>J</i> =8.4Hz, 2H), 7.31-7.40(m, 8H), 8.33(s, 1H).
(IV)-19	<25	506	(CDCl ₃) 1.64(m, 1H), 1.72(m, 2H), 2.10(m, 1H), 2.94(m, 2H), 3.16(m, 1H), 4.33(m, 2H), 5.17(m, 2H), 5.30(s, 2H), 7.29-7.47(m, 13H), 7.56(d, <i>J</i> =11.5Hz, 2H), 7.80(s, 1H), 8.74(s, 1H).

比較例1 4-(5'-メチルピリジ-2'-イル)ピペリジンの合成

5-メチル-2, 4'-ビピリジン10gのイソプロピルアルコール70mL溶液に
 5 臭化ベンジル10.5gを加え、50°Cで5時間攪拌した。反応液を冷却し、析出し

た結晶を濾取し乾燥して、淡褐色結晶18.4gを得た。得られた結晶をエタノール200mLに溶解した後、溶液を10°Cまで冷却し、テトラヒドロホウ素ナトリウム4.9gを添加し、反応液を3時間還流した。その反応液を濃縮乾固し、シリカゲルカラム(ジェイ・ティー・ベイカー製40マイクロ)に通して酢酸エチルで溶出し、画分を濃縮して淡褐色結晶11.3gを得た。次に、得られた結晶をトルエン300mLに溶解し、ディーンスターク還流脱水装置を用いて反応溶液を3時間還流脱水した。反応液を室温まで冷却し、Z-クロリド(和光純薬製)を7.7g添加し、反応液を5時間還流した。反応液を濃縮乾固し、シリカゲルカラム(ジェイ・ティー・ベイカー製40マイクロ)に通してトルエンで溶出し、画分を濃縮し、淡褐色結晶6.6gを得た。この結晶を塩酸19mLに溶解し、反応溶液を3時間還流した。反応液を室温まで冷却し、反応液がpH13になるまで水酸化ナトリウムを添加し、クロロホルムで抽出した。有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、無機物を濾過し得られた有機層を濃縮し、析出した結晶を乾燥して、淡黄色油状物2.6gを得た。次にこの油状物をメタノール70mLに溶解し、10%パラジウム炭素1.35gとギ酸アンモニウム2.96gを添加し、オートクレーブ中で窒素圧196kPaで2回置換した後、80°C、水素圧490kPaで水素ガス340mLの吸収が終わるまで5時間吹き込んだ。窒素置換後、触媒を濾過した液を1.33kPaで10.0gになるまで減圧濃縮し、水50mLと25%水酸化ナトリウム水溶液10gを加え、酢酸エチル200mLで3回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、無機物を濾過して得られた有機層を濃縮し、析出した結晶を乾燥して、淡黄色油状物の目的物1.9gを得た。



実施例1および比較例1の結果を表7に示す。なお、反応時間は全工程の反応時間の総和を記載した。

表7

	実施例1	比較例1
総収率(%)	48	20
工程数	2	6
反応時間(hr)	10	24

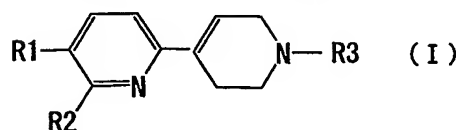
5

表7の結果から明らかなように、公知の方法を組み合わせで行った場合、本発明に比較して工程数は3倍と多く、反応時間は2.4倍もかかっている。また、収率は実施例1が48%なのに対し、20%と低い。このことから、本発明の製造方法が優れていることは明らかである。

10

請 求 の 範 囲

1. 下記一般式(I)で表される化合物およびその塩。



5 式(I)中、

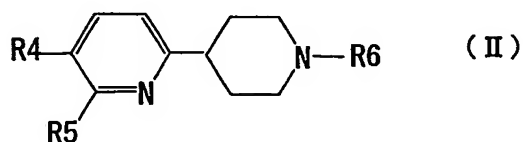
R1はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アルコキシ基、
アリールオキシ基、ホルミル基、カルボキシ基、カルボニル基、オキシカルボニ
ル基、スルホニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、チオール基、アルキ
ルチオ基、アリールチオ基、チオカルボニル基、ウレイド基、アミノ基、カルボニ
10 ルアミノ基、スルホニルアミノ基、シアノ基、ヘテロ環残基、フッ素原子、臭素原
子またはヨウ素原子を表わす。

R2は水素原子、またはアルキル基を表す。

R1とR2とで連結して環構造を形成してもよい。

R3は水素原子、アルキル基、ホルミル基、カルボキシ基、カルボニル基、オ
15 キシカルボニル基、スルホニル基、カルバモイル基、スルファモイル基を表す。

2. 下記一般式(II)で表される化合物およびその塩。



式(II)中、

20 R4はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アルコキシ基、
アリールオキシ基、ホルミル基、カルボキシ基、カルボニル基、オキシカルボニ
ル基、スルホニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、チオール基、アルキ
ルチオ基、アリールチオ基、チオカルボニル基、ウレイド基、アミノ基、カルボニ

ルアミノ基、スルホニルアミノ基、シアノ基、ヘテロ環残基、フッ素原子、臭素原子またはヨウ素原子を表わす。

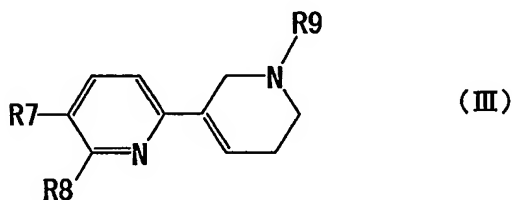
R5は水素原子、またはアルキル基を表す。

R4とR5とで連結して環構造を形成してもよい。

- 5 R6は水素原子、アルキル基、ホルミル基、カルボキシ基、カルボニル基、オキシカルボニル基、スルホニル基、カルバモイル基、スルファモイル基を表わす。

但し、R4とR5とで連結してベンゼン環を形成する場合、R6はメチル基を表わさない。

- 10 3. 下記一般式(III)で表される化合物およびその塩。



式(III)中、

- R7はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、ホルミル基、カルボキシ基、カルボニル基、オキシカルボニル基、スルホニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、チオール基、アルキルチオ基、アリールチオ基、チオカルボニル基、ウレイド基、アミノ基、カルボニルアミノ基、スルホニルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、ヘテロ環残基を表わす。
- 15

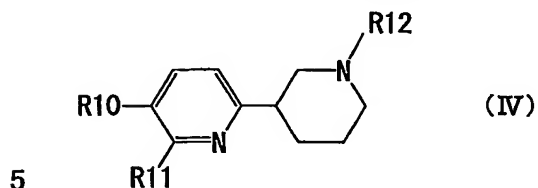
R8は水素原子、またはアルキル基を表す。

- 20 R7とR8とで連結して環構造を形成してもよい。

R9は水素原子、アルキル基、ホルミル基、カルボキシ基、カルボニル基、オキシカルボニル基、スルホニル基、カルバモイル基、スルファモイル基を表す。

但し、R7が塩素原子且つR8が水素原子の場合、R9はスルホニル基を表さない。

4. 下記一般式(IV)で表される化合物およびその塩。



式(IV)中、

R10はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、ホルミル基、カルボキシ基、カルボニル基、オキシカルボニル基、スルホニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、チオール基、アルキルチオ基、アリールチオ基、チオカルボニル基、ウレイド基、アミノ基、カルボニルアミノ基、スルホニルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヘテロ環残基、またはハロゲン原子を表わす。

10

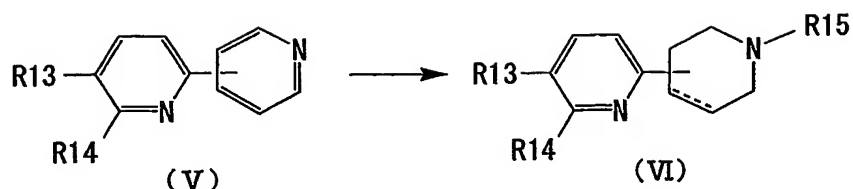
R11は水素原子、またはアルキル基を表す。

R10とR11とで連結して環構造を形成してもよい。

15 R12は水素原子、アルキル基、ホルミル基、カルボキシ基、カルボニル基、オキシカルボニル基、スルホニル基、カルバモイル基、スルファモイル基を表す。

5. 下記一般式(V)で表されるピピリジン誘導体とハロゲン化ベンジル類またはベンジルオキシカルボニルハライド類とを反応し、その反応物をパラジウム触媒類、白金触媒類、ルテニウム触媒類、またはロジウム触媒類を用いて還元することによる下記一般式(VI)で表される化合物の製造方法。

20



----- は単結合または二重結合を表わす。

式(V)・(VI)中、

- R13およびR14は各々独立して、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アリール基、アルコキシ基、アリールオキシ基、ホルミル基、カルボニル基、カルボキシ基、オキシカルボニル基、スルホニル基、カルバモイル基、スルファモイル基、チオール基、アルキルチオ基、アリールチオ基、チオカルボニル基、ウレイド基、アミノ基、カルボニルアミノ基、スルホニルアミノ基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、ヘテロ環残基を表わす。

R13とR14とで連結して環構造を形成してもよい。

- 10 R15は水素原子、ベンジル基またはベンジルオキシカルボニル基を表す。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/012140

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl.⁷ C07D401/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl.⁷ C07D401/00-421/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2002-518386 A (Eli Lilly and Co.), 25 June, 2002 (25.06.02), & WO 99/65896 A1 & AU 9946856 A & EP 1087962 A1	1-5
A	CARELLI, V. et al., Alcuni derivari γ-piridin-e γ-chinolin-piperidinici., Annali di Chimica, 1959, 49, pages 709 to 719	1-5
A	RUTJES, F.P.J.T. et al., Selective Azetidine and Tetrahydropyridine Formation via Pd- Catalyzed Cyclizations of Allene-Substituted Amines and Amino Acids., Org.Lett., 1999, 1(5), pages 717 to 720	1-5

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
15 November, 2004 (15.11.04)

Date of mailing of the international search report
07 December, 2004 (07.12.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/012140

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2002-518327 A (Eli Lilly and Co.), 25 June, 2002 (25.06.02), & WO 99/65487 A1 & EP 995587 A1 & AU 9942316 A & US 6303627 B1	1-5
A	WO 01/62742 A1 (ASTRAZENECA AB), 30 August, 2001 (30.08.01), & AU 200133855 A & US 2002/0022628 A1 & NO 200203956 A & EP 1261590 A1 & CZ 200202828 A3 & SK 200201197 A3 & KR 2002073594 A & BR 200108501 A & CN 1418197 A & JP 2003-524005 A & MX 2002008111 A1 & HU 200302723 A2 & ZA 200205844 A & US 6734183 B2 & US 2004/0176386 A1	1-5
P, X P, A	WO 03/099266 A2 (ABBOTT LABORATORIES), 04 December, 2003 (04.12.03), & US 2003/0232836 A1 & US 2004/0029887 A1 & AU 2003231801 A1	2 1, 3-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/012140

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/012140

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

A group of inventions of claims 1 and 2 relates to derivatives of 4-(2-pyridyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridine or 4-(2-pyridyl)piperidine; a group of inventions of claims 3 and 4 relates to derivatives of 3-(2-pyridyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridine or 3-(2-pyridyl)piperidine; and the invention of claim 5 relates to a process for the production of compounds having 1,2,5,6-tetrahydropyridine or piperidine structure which is substituted with 2-pyridyl at an arbitrary position.

The technical matter common to these inventions is a six-membered heterocyclic structure which is substituted with 2-pyridyl and has one nitrogen atom as the heteroatom. However, such structures are publicly known (see JP 2002-518386 A or CARELLI, V., et al., *Annali di Chimica*, 1959, 49, pp.709-719) and are therefore not special technical features, so that the inventions are not so linked as to form a single general inventive concept.

Thus, this application includes the above three inventions which do not satisfy the requirement of unity of invention.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D401/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D401/00-421/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2002-518386 A (イーライ・リリー・アント・カンパニー) 2002.06.25, & WO 99/65896 A1 & AU 9946856 A & EP 1087962 A1	1 - 5
A	CARELLI, V., <i>et al.</i> , Alcuni derivati γ -piridin- e γ -chinolin- piperidinici. Annali di Chimica, 1959, 49, pp.709-719	1 - 5
A	RUTJES, F.P.J.T., <i>et al.</i> , Selective Azetidine and Tetrahydropyridine Formation via Pd-Catalyzed Cyclizations of Allene-Substituted Amines and Amino Acids. Org. Lett., 1999, 1(5), pp.717-720	1 - 5

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

15. 11. 2004

国際調査報告の発送日

07.12.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

荒木 英 則

4C

9736

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2002-518327 A(イーライ・リリー・アンド・カンパニー) 2002.06.25, & WO 99/65487 A1 & EP 995587 A1 & AU 9942316 A & US 6303627 B1	1 - 5
A	WO 01/62742 A1(ASTRAZENECA AB) 2001.08.30, & AU 200133855 A & US 2002/0022628 A1 & NO 200203956 A & EP 1261590 A1 & CZ 200202828 A3 & SK 200201197 A3 & KR 2002073594 A & BR 200108501 A & CN 1418197 A & JP 2003-524005 A & MX 2002008111 A1 & HU 200302723 A2 & ZA 200205844 A & US 6734183 B2 & US 2004/0176386 A1	1 - 5
P X P A	WO 03/099266 A2(ABBOTT LABORATORIES) 2003.12.04, & US 2003/0232836 A1 & US 2004/0029887 A1 & AU 2003231801 A1	2 1, 3 - 5

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。
別紙参照のこと。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

第三欄について

請求の範囲1及び2に係る発明は、4-(2-ピリジル)-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン又は4-(2-ピリジル)ピペリジンの誘導体に関する発明である。また、請求の範囲3及び4に係る発明は、3-(2-ピリジル)-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン又は3-(2-ピリジル)ピペリジンの誘導体に関する発明である。そして、請求の範囲5に係る発明は、2-ピリジル基の1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン又はピペリジン構造に対し任意の部位で置換されうるものの製造方法に関する発明である。

ここで、これらの発明に共通の技術的事項とは、2-ピリジル基で置換された、異項原子として1つの窒素原子を有する6員複素環構造にあるものと認められるが、かかる構造は公知のものであるから（例えば、JP 2002-518386 A や、CARELLI, V., *et al.*, *Annali di Chimica*, 1959, 49, pp.709-719 を参照のこと。）、かかる化学構造をもって特別の技術的特徴であるといふことはできず、これらの発明が単一の一般的発明概念を形成するよう連関したものであるとはいえない。

してみれば、本願発明は相互に発明の単一性を満足しない、上述の3発明が記載されたものと認められる。